

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tranigran 150 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Υπόλευκα έως ανοιχτά κίτρινα σφαιρίδια γεμισμένα σε σκληρά καψάκια μεγέθους 0, με μπλε πόμα και λευκό έως υπόλευκο σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΠΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Σταδίου $\geq II$), σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες.

Θεραπεία των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών.

Για τις κατάλληλες ανά ηλικία δοσολογικές μορφές, βλ. παράγραφο 4.2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα καψάκια Tranigran μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρα.

Κατά την αλλαγή μεταξύ των μορφών, η συνταγογραφημένη δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αλλάξει. Η δόση που αναφέρεται στον αντίστοιχο δοσολογικό πίνακα μιας μορφής πρέπει να συνταγογραφείται για την ηλικία και το βάρος του παιδιού.

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)
Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Οι συνιστώμενες δόσεις του dabigatran etexilate στις ενδείξεις SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις για SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ

	Δοσολογική σύσταση
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)	300 mg dabigatran etexilate λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα
Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)	300 mg dabigatran etexilate χορηγούμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα μετά από θεραπεία με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες
<u>Συνιστάται μείωση της δόσης</u>	
Ασθενείς ηλικίας ≥ 80 ετών	ημερήσια δόση 220 mg dabigatran etexilate λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη	
<u>Να εξετάζεται μείωση της δόσης</u>	
Ασθενείς μεταξύ 75-80 ετών	η ημερήσια δόση του dabigatran etexilate των 300 mg ή 220 mg θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου αιμορραγίας
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/min)	
Ασθενείς με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	
Άλλοι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας	

Για την ΕΒΦΘ/ΠΕ η σύσταση για τη χρήση 220 mg dabigatran etexilate λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα βασίζεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις και δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Δείτε παρακάτω στις παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2.

Σε περίπτωση δυσανεξίας στο dabigatran etexilate, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να συμβουλευθούν αμέσως τον γιατρό που τους παρακολουθεί ώστε να μεταπηδήσουν σε εναλλακτικές αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής που σχετίζονται με κολλική μαρμαρυγή ή για ΕΒΦΘ/ΠΕ.

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με dabigatran etexilate

Σε όλους τους ασθενείς και ειδικά στους ηλικιωμένους (>75 ετών), καθώς η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να είναι συχνή σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα:

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) πριν την έναρξη της αγωγής με dabigatran etexilate για να αποκλειστούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή CrCL <30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).
- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να εκτιμάται όταν υπάρχει υποψία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

Επιπρόσθετες απαιτήσεις σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς άνω των 75 ετών:

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται κατά τη διάρκεια της αγωγής με dabigatran etexilate τουλάχιστον μία φορά το χρόνο ή πιο συχνά όπως απαιτείται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

Η μέθοδος που πρέπει να χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (CrCL σε ml/min) είναι η μέθοδος Cockcroft-Gault.

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια χρήσης του dabigatran etexilate στις ενδείξεις SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Διάρκεια χρήσης για SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ

Ένδειξη	Διάρκεια χρήσης
SPAF	Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια.
ΕΒΦΘ/ΠΕ	Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται ύστερα από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου για αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4). Βραχεία διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και μεγαλύτερη διάρκεια θα πρέπει να βασίζεται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή ιδιοπαθή ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Παράλειψη δόσης

Μια δόση dabigatran etexilate που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Για χρόνο μικρότερο των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η χαμένη δόση δε θα πρέπει να ληφθεί.

Δε θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλείφθηκαν.

Διακοπή του dabigatran etexilate

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να επικοινωνούν με το θεράποντα ιατρό εάν αναπτύξουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

Αγωγή με dabigatran etexilate σε παρεντερικό αντιπηκτικό:
Συνιστάται να αναμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση προτού αλλάξετε αγωγή από dabigatran etexilate σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε dabigatran etexilate:
Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και το dabigatran etexilate θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν το χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Αγωγή με dabigatran etexilate σε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA):

Ο χρόνος έναρξης του VKA θα πρέπει να προσαρμοστεί με βάση το CrCL όπως ακολούθως:

- CrCL ≥ 50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate
- CrCL ≥ 30 - <50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 2 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate

Καθώς το dabigatran etexilate μπορεί να επηρεάσει την τιμή του Διεθνή Κανονικοποιημένου Λόγου (INR), το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το dabigatran etexilate έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε dabigatran etexilate:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι $<2,0$.

Καρδιομετατροπή (SPAF)

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με dabigatran etexilate κατά την καρδιομετατροπή.

Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (SPAF)

Κατάλυση με καθετήρα μπορεί να διενεργηθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν χρειάζεται να διακοπεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Διαδερμική στεφανιοειδής παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (SPAF)

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης μπορούν να λάβουν θεραπεία με dabigatran etexilate σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά αφού επιτευχθεί αιμόσταση (βλ. παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Για τις τροποποιήσεις δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό βλ. πίνακα 1 παραπάνω.

Ασθενείς σε κίνδυνο αιμορραγίας

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2) πρέπει να είναι υπό στενή κλινική παρακολούθηση (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας). Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να αποφασίζεται από τον γιατρό, με βάση την εκτίμηση του πιθανού οφέλους και κινδύνου σε κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. πίνακα 1 παραπάνω). Η διενέργεια μιας δοκιμασίας πήξης (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας προκαλούμενο από υπερβολική έκθεση στο dabigatran. Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στο dabigatran σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται μειωμένη δόση των 220 mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα. Όταν συμβεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Για άτομα με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα, ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μια μείωση της δόσης μπορεί να ληφθεί υπόψη εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. πίνακα 1 παραπάνω και παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αγωγή με dabigatran etexilate σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 50-≤80 ml/min). Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/min) η συνιστώμενη δόση του dabigatran etexilate είναι επίσης 300 mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές ημερησίως. Εντούτοις, για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης του dabigatran etexilate σε 220 mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-grp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης για ταυτόχρονη χρήση της αμιωδαρόνης ή της κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Μειώσεις της δόσης συνιστώνται για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη (βλ. πίνακα 1 παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση το dabigatran etexilate και η βεραπαμίλη πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Σωματικό βάρος

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2) αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς με σωματικό βάρος <50 kg (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλο

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του dabigatran etexilate στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM.

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς


Για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά από αγωγή με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες. Για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά την προηγούμενη αγωγή.

Τα καψάκια dabigatran etexilate πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση των καψακίων dabigatran etexilate βασίζεται στην ηλικία και το βάρος του ασθενή, όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Ο πίνακας παρέχει τις εφάπαξ δόσεις, οι οποίες πρέπει να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ηλικία και το βάρος καθώς προχωρεί η θεραπεία.

Πίνακας 3: Εφάπαξ δόση dabigatran etexilate σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενή, για χορήγηση δύο φορές την ημέρα

	Ηλικία σε έτη										
	8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12	12 έως <13	13 έως <14	14 έως <15	15 έως <16	16 έως <17	17 έως <18	>81
	300 mg ως δύο καψάκια των 150 mg										
	ή τέσσερα καψάκια των 75 mg										
	260 mg ως ένα καψάκιο των 110 mg συν ένα των 150 mg										
	ή ένα των 110 mg συν δύο καψάκια των 75 mg										
	220 mg ως δύο καψάκια των 110 mg										
	185 mg ως ένα καψάκιο των 75 mg συν ένα των 110 mg										
	150 mg ως ένα καψάκιο των 150 mg										
	ή δύο καψάκια των 75 mg										
	Ένα καψάκιο των 110 mg										
	Ένα καψάκιο των 75 mg										

 Σημαίνει ότι δε μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής

Πριν από την έναρξη της αγωγής, πρέπει να αξιολογείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) χρησιμοποιώντας την εξίσωση Schwartz.

Η αγωγή με dabigatran etexilate σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR <50 ml/min/1,73 m² αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με τη δόση, σύμφωνα με τον πίνακα 3.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση, και με τη συγχορήγηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων κ.λπ.).

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

Παράλειψη δόσης

Μια δόση dabigatran etexilate που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Για χρόνο μικρότερο των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η χαμένη δόση δε θα πρέπει να ληφθεί.

Διπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλείφθηκαν δε θα πρέπει να λαμβάνεται ποτέ.

Διακοπή του dabigatran etexilate

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς ή στους φροντιστές τους να επικοινωνούν με το θεράποντα ιατρό εάν ο ασθενής αναπτύξει γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

Αγωγή με dabigatran etexilate σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

Συνιστάται να αναμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση προτού αλλάξετε αγωγή από dabigatran etexilate σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε dabigatran etexilate:

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και το dabigatran etexilate θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν το χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Αγωγή με dabigatran etexilate σε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA):

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν VKA 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate.

Καθώς το dabigatran etexilate μπορεί να επηρεάσει την τιμή του Διεθνή Κανονικοποιημένου Λόγου (INR), το INR θα αντανάκλα καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το dabigatran etexilate έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε dabigatran etexilate:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι <2,0.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολυνθεί η μεταφορά στο στομάχι.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόμαστε να μην ανοίγουν το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 8 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς που έχουν δυσκολία στην κατάποση ή δε γνωρίζουν πώς να καταπιούν, κυκλοφορούν στην αγορά άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές του προϊόντος, κατάλληλες για την ηλικία, όπως:

- επικαλυμμένα κοκκία, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, από τη στιγμή που το παιδί μπορεί να καταπιεί μαλακή τροφή.

- κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα, το οποίο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) σε ενήλικες ασθενείς.
- eGFR <50 ml/min/1,73 m² σε παιδιατρικούς ασθενείς.

- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές.
- Συγχρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2), όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5).
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση.
- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gr: συστηματικός χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδαρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5).
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Το dabigatran etexilate πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή με ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση μέσω αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη θεραπεία. Μια ανεξήγητη πτώση στην αιμοσφαιρίνη και/ή στον αιματοκρίτη ή στην αρτηριακή πίεση θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση του σημείου αιμορραγίας.

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran. Για ενήλικες ασθενείς, πρόσφατο ολικό αίμα ή πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, πυκνό σκεύασμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), πυκνά σκευάσματα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων είναι άλλες δυνατές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.9).

Σε κλινικές δοκιμές, το dabigatran etexilate συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας. Αυξημένος κίνδυνος φάνηκε στους ηλικιωμένους (≥ 75 ετών) για το δοσολογικό σχήμα 150 mg δύο φορές την ημέρα. Περαιτέρω παράγοντες κινδύνου (βλ. επίσης πίνακα 4) περιλαμβάνουν συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Παράγοντες κινδύνου

Ο πίνακας 4 συνοψίζει παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Πίνακας 4: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

	Παράγοντας κινδύνου
Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<u>Μείζονες:</u> <ul style="list-style-type: none">Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς (30-50 ml/min CrCL)Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και τικαγρελόρη, βλ. παράγραφο 4.5) <u>Ελάσσονες:</u> <ul style="list-style-type: none">Χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) σε ενήλικες ασθενείς
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)	<ul style="list-style-type: none">Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, όπως κλοπιδογρέληΜΣΑΦSSRIs ή SNRIsΆλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none">Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότηταςΘρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίωνΠρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμαΒακτηριακή ενδοκαρδίτιδαΟισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε ενήλικες ασθενείς <50 kg (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με αναστολείς της P-gr δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Προφυλάξεις και διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας

Για τη διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών, βλ. επίσης παράγραφο 4.9.

Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

Η παρουσία βλαβών, καταστάσεων, διαδικασιών και/ ή φαρμακολογικής θεραπείας (όπως ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακά, SSRIs και SNRIs, βλ. παράγραφο 4.5), που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, απαιτούν προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου. Το dabigatranetexilate θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό

απόστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, το dabigatran etexilate θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

Στενή κλινική επιτήρηση

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας συνιστάται κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 4 παραπάνω). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς P-gp) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.5).

Διακοπή του dabigatran etexilate

Ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτουν το dabigatran etexilate (βλ. παράγραφο 4.3).

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας και μπορεί να εξεταστεί η χρήση του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδαρουσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

Χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

Η χορήγηση ενός αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (PPI) μπορεί να εξεταστεί για την πρόληψη της γαστρεντερικής αιμορραγίας. Στην περίπτωση παιδιατρικών ασθενών, πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις της τοπικής επισήμανσης για τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Αν και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευτεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δοκιμασία του διεθνή κανονικοποιημένου λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε dabigatran etexilate και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται.

Ο πίνακας 5 δείχνει τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς, που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Τα αντίστοιχα όρια για παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστά (βλ. παράγραφο 5.1).

Πίνακας 5: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	Ένδειξη
	SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ
dTT [ng/ml]	>200
ECT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>3
aPTT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>2
INR	Δε θα πρέπει να διεξάγεται

Χρήση ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η χρήση ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να εξεταστεί εάν ο ασθενής έχει τιμή dTT, ECT ή aPTT που δεν υπερβαίνει το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) σύμφωνα με το τοπικό εύρος αναφοράς.

Εγχείρηση και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran etexilate και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές μεθόδους βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να χρειάζονται προσωρινή διακοπή του dabigatran etexilate.

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με dabigatran etexilate κατά την καρδιομετατροπή. Η θεραπεία με dabigatran etexilate (150 mg δύο φορές την ημέρα) δεν χρειάζεται να διακοπεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η αγωγή διακόπτεται προσωρινά για επεμβάσεις και χρειάζεται η παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας. Η κάθαρση του dabigatran σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο χρόνο (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν προχωρήσουμε σε οποιαδήποτε επεμβατική πράξη. Σε τέτοιες περιπτώσεις μια δοκιμασία πήξης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1) μπορεί να βοηθήσει να καθοριστεί το εάν είναι ακόμα διαταραγμένη η αιμόσταση.

Επίγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) στο dabigatran για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

Η θεραπεία αναστροφής με dabigatran εκθέτει τους ασθενείς στο θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με dabigatran etexilate μπορεί να ξαναρχίσει 24 ώρες μετά τη χορήγηση της ιδارουσιζουμάμπης, εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Μια εγχείρηση/ επέμβαση θα πρέπει να καθυστερείται εάν είναι δυνατόν τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δε μπορεί να καθυστερήσει, ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με το επείγον της επέμβασης.

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση που μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του dabigatran etexilate 2-4 ημέρες πριν την εγχείρηση.

Ο πίνακας 6 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για ενήλικες ασθενείς.

Πίνακας 6: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για ενήλικες ασθενείς

Νεφρική λειτουργία (CrCL σε ml/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται πριν την εκλεκτική εγχείρηση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μείζων επέμβαση	Συνήθης κίνδυνος
≥80	~ 13	2 ημέρες πριν	24 ώρες πριν
≥50-<80	~ 15	2-3 ημέρες πριν	1-2 ημέρες πριν
≥30-<50	~ 18	4 ημέρες πριν	2-3 ημέρες πριν (>48 ώρες)

Οι κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς

Νεφρική λειτουργία (eGFR σε ml/min/1,73 m ²)	Το dabigatran να διακόπτεται πριν την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση
>80	24 ώρες πριν
50 – 80	2 ημέρες πριν
<50	Αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφονοωτιαία παρακέντηση

Διαδικασίες όπως η αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση μπορεί να χρειάζονται πλήρη αιμοστατική λειτουργία.

Ο κίνδυνος των ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματομάτων μπορεί να είναι αυξημένος σε περιπτώσεις τραυματικής ή επαναλαμβανόμενης παρακέντησης και από την παρατεταμένη χρήση των επισκληρίδιων καθετήρων. Μετά την απομάκρυνση ενός καθετήρα, ένα διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών πρέπει να παρέλθει πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης του dabigatran etexilate. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματομάτων.

Μετεγχειρητική φάση

Η αγωγή με dabigatran etexilate θα πρέπει να συνεχιστεί/αρχίσει μετά την επεμβατική πράξη ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατόν εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης, ιδίως ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. επίσης πίνακα 4), πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας κατά τη χειρουργική επέμβαση και με εγγενείς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για το dabigatran etexilate σε αυτούς τους ασθενείς και ως εκ τούτου θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα >2 ΑΦΤ (Ανώτερη Φυσιολογική Τιμή) αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου, η χρήση του dabigatran etexilate δε συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων της P-gp αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως dabigatran etexilate, δε συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)

Στη μελέτη φάσης III RE-LY (SPAF, βλ. παράγραφο 5.1), η συνολική συχνότητα του MI ήταν 0,82, 0,81 και 0,64% / έτος για dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα, dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα και βαρφαρίνη, αντίστοιχα, μια αύξηση στο σχετικό κίνδυνο για το dabigatran 29% και 27% σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Ανεξάρτητα από τη θεραπεία, ο υψηλότερος απόλυτος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου διαπιστώθηκε στις ακόλουθες υποομάδες, με παρόμοιο σχετικό κίνδυνο: ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασθενείς ≥65 ετών με διαβήτη ή με στεφανιαία νόσο, ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <40% και ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Επιπρόσθετα, ένας υψηλότερος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου διαπιστώθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη ή μόνο κλοπιδογρέλη.

Στις τρεις ενεργά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΒΦΘ/ΠΕ φάσης III, καταγράφηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) στους ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate σε σχέση με αυτούς που έλαβαν βαρφαρίνη: 0,4% έναντι 0,2% στις βραχείας διάρκειας μελέτες RE-COVER και RE-COVER II και, 0,8% έναντι 0,1% στη μεγάλης διάρκειας μελέτη RE-MEDY. Η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτή την μελέτη (p=0,022).

Στη μελέτη RE-SONATE, που συνέκρινε το dabigatran etexilate με εικονικό φάρμακο, η συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ήταν 0,1% για τους ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate και 0,2% για τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο (ΕΒΦΘ/ΠΕ, παιδιατρική ΦΘΕ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για ασθενείς με ΕΒΦΘ/ΠΕ και ενεργό καρκίνο. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργό καρκίνο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για ορισμένους πολύ ειδικούς παιδιατρικούς ασθενείς, π.χ. ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου όπου η απορρόφηση μπορεί να επηρεάζεται, θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση αντιπηκτικού με χορήγηση μέσω της παρεντερικής οδού.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Το dabigatran etexilate είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gr (βλ. πίνακα 8) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

Εάν δεν υπάρξει εξειδικευμένη οδηγία, στενή κλινική επιτήρηση (αναζητώντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) απαιτείται όταν το dabigatran συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς P-gr. Μειώσεις της δόσης ενδέχεται να απαιτούνται σε συνδυασμό με ορισμένους αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 5.1).

Πίνακας 8: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<u>Αναστολείς P-gr</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοκοναζόλη	Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} κατά 2,38 φορές και 2,35 φορές, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και κατά 2,53 φορές και 2,49 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοκοναζόλης μία φορά την ημέρα.
Δρονεδαρόνη	Όταν το dabigatran etexilate και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400 mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> , μπορεί να αναμένεται παρόμοια επίδραση όπως με την κετοκοναζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη/ πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με το συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gr γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση του dabigatran και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δε συνιστάται</i>	
Tacrolimus	Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει <i>in vitro</i> παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Το dabigatran etexilate δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gr από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gr αναστολείς.

<p>Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</p>	
Βεραπαμίλη	<p>Όταν το dabigatran etexilate (150 mg) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C_{max} και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p> <p>Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μία ώρα πριν την πρόσληψη του dabigatran etexilate (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 2,8 φορές και της AUC κατά περίπου 2,5 φορές). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,9 φορές και της AUC κατά περίπου 1,7 φορές) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,6 φορές και της AUC κατά περίπου 1,5 φορές).</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,1 φορές και της AUC κατά περίπου 1,2 φορές). Αυτό εξηγείται από την ολοκληρωμένη απορρόφηση του dabigatran μετά από 2 ώρες.</p>
Αμιωδαρόνη	<p>Όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600 mg από το στόμα αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
Κινιδίνη	<p>Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Το dabigatran etexilate δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
Κλαριθρομυκίνη	<p>Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με dabigatran etexilate σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 1,19 φορές και της C_{max} κατά περίπου 1,15 φορές.</p>
Τικαγρελόρη	<p>Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg δύο φορές ημερησίως, η αύξηση της έκθεσης στο dabigatran είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg τικαγρελόρης και 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την $AUC_{\tau,ss}$ και τη $C_{max,ss}$ του dabigatran κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της $AUC_{\tau,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη του ticagrelor με δόση εφόδου.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg ticagrelor δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg dabigatran etexilate αύξησε την προσαρμοσμένη $AUC_{\tau,ss}$</p>

	και τη C _{max,ss} κατά 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του.
Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gr αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.
<u>Επαγωγείς της P-gr</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινοτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran. Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65,5% και 67% αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.
<u>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται	
π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης	Αυτοί επηρεάζουν την P-gr (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με το dabigatran etexilate.
<u>Υπόστρωμα της P-gr</u>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στο dabigatran.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχει ή υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία με τις παρακάτω αγωγές οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το dabigatran etexilate: αντιπηκτικά όπως Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) και παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux, desirudin), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης K, ριβαροξαμπάνη ή άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3) και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα όπως, ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη, δεξτράνη και σουλφινπυραζόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν στη μελέτη φάσης III RE-LY (βλ. παράγραφο 5.1) παρατηρήθηκε ότι η συγχωρήγηση άλλων από του στόματος ή παρεντερικών αντιπηκτικών αυξάνει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη κατά περίπου 2,5 φορές, κυρίως σχετιζόμενα με καταστάσεις αλλαγής από ένα αντιπηκτικό σε άλλο (βλ. παράγραφο 4.3). Επιπλέον, η συγχωρήγηση αντιαιμοπεταλιακών, ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασίασε τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις αναγκαίες να διατηρήσει έναν κεντρικό φλεβικό ή αρτηριακό καθετήρα ανοιχτό ή κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κοιλική μαρμαρυγή (βλ.παράγραφο 4.3).

Πίνακας 9: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα για βραχυχρόνια αναλγησία έχουν δείξει να μη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν δίνονται σε συνδυασμό με dabigatran etexilate. Με χρόνια χρήση στη μελέτη RE-LY, τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50% και στο dabigatran etexilate και στη βαρφαρίνη.
Κλοπιδογρέλη	Σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του dabigatran etexilate και της κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων αιμορραγίας τριχοειδών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran και οι μετρήσεις πήκτικότητας για την επίδραση του dabigatran ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητες σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης των 300 mg ή 600 mg κλοπιδογρέλης, τα $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά 30-40% (βλ. παράγραφο 4.4).
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12% έως 18% και 24% με 81 mg και 325 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).
Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH)	Η ταυτόχρονη χρήση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών, όπως ενοξαπαρίνη και dabigatran etexilate δεν έχουν συγκεκριμένα διερευνηθεί. Μετά την αλλαγή από 3-ήμερη αγωγή 40 mg ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως, 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της ενοξαπαρίνης η έκθεση σε dabigatran ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ό,τι αυτή μετά τη χορήγηση του dabigatran etexilate (μονή δόση των 220 mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση dabigatran etexilate με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με dabigatran etexilate μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη, και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με dabigatran δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Πίνακας 10: Άλλες αλληλεπιδράσεις

<u>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)</u>	
SSRIs, SNRIs	Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας στην RE-LY σε όλες τις ομάδες θεραπείας.
<u>Ουσίες που επηρεάζουν το γαστρικό pH</u>	
Παντοπραζόλη	Όταν το dabigatran etexilate συγχρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην AUC του dabigatran κατά περίπου 30%. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχρηγήθηκαν με dabigatran etexilate σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του dabigatran etexilate.
Ρανιτιδίνη	Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με dabigatran etexilate δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης του dabigatran.

Άλληλεπιδράσεις συνδεδεμένες με το dabigatran etexilate και το μεταβολικό προφίλ του dabigatran

Το dabigatran etexilate και το dabigatran δε μεταβολίζονται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 και δεν έχουν *in vitro* επιδράσεις στα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, σχετικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένονται με το dabigatran.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με Tranigran.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του dabigatran etexilate σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το Tranigran δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα στην επίδραση του dabigatran στα βρέφη κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια αγωγής με Tranigran.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

Σε μελέτες σε ζώα παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των θήλεων με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης της απώλειας πριν την εμφύτευση στα 70 mg/kg (που αντιπροσωπεύει ένα υψηλότερο κατά 5 φορές επίπεδο έκθεσης πλάσματος σε σύγκριση με τους ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις στη γονιμότητα των θήλεων. Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρρενων. Σε δόσεις που ήταν τοξικές στις μητέρες (που αντιστοιχούν σε ένα υψηλότερο κατά 5-10 φορές επίπεδο έκθεσης πλάσματος σε σύγκριση με τους ασθενείς), παρατηρήθηκε σε επίμυες και κόνικλους, μια μείωση στο σωματικό βάρος του νεογνού και στη βιωσιμότητα του εμβρύου μαζί με μια αύξηση της ποικιλοτήτας στα νεογνά. Στην προ- και μετά-γεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση στην εμβρυϊκή θνησιμότητα σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (δόση που αντιστοιχούσε σε επίπεδο έκθεσης πλάσματος 4 φορές υψηλότερο από ότι παρατηρήθηκε σε ασθενείς).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το dabigatran etexilate δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το dabigatran etexilate έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές συνολικά σε περίπου 64.000 ασθενείς, από τους οποίους περίπου 35.000 ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate.

Συνολικά, 22% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που θεραπεύτηκαν για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής (μακροχρόνια θεραπεία έως 3 έτη), 14% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ, και 15% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα πιο συνήθη συμβάντα που αναφέρθηκαν ήταν οι αιμορραγίες οι οποίες εμφανίσθηκαν σε περίπου 16,6% σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν μακροχρόνια αγωγή για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, και σε 14,4% των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ. Επιπροσθέτως, αιμορραγία συνέβη στο 19,4% των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης της ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-MEDY (ενήλικες ασθενείς), και στο 10,5% των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης για ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-SONATE (ενήλικες ασθενείς).

Από τη στιγμή που οι πληθυσμοί των ασθενών στις τρεις ενδείξεις δεν είναι συγκρίσιμοι και τα αιμορραγικά συμβάντα κατανέμονται σε διάφορες Κατηγορίες/Οργανικά Συστήματα, η περιληπτική περιγραφή μείζονος και οποιασδήποτε αιμορραγίας διαχωρίστηκε κατά ένδειξη και παρέχεται στους πίνακες 12-15 παρακάτω.

Παρόλο που στις κλινικές μελέτες ήταν χαμηλές σε συχνότητα, μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 11 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν από τις μελέτες και τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά στις ενδείξεις πρόληψη του θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, αγωγή της ΕΒΦΘ/ΠΕ και πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ. Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δε μπορούν να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 11: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα	
	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή	Θεραπεία της ΕΒΦΘ/ΠΕ και Πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Αναιμία	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές	Μη γνωστή
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αιματοκρίτης μειωμένος	Σπάνιες	Μη γνωστή
Ουδετεροπενία	Μη γνωστή	Μη γνωστή
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστή	Μη γνωστή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες	Σπάνιες
Αγγειοοίδημα	Σπάνιες	Σπάνιες
Κνίδωση	Σπάνιες	Σπάνιες
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστή	Μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές		
Αιμάτωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
Επίσταξη	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Συχνές	Όχι συχνές
Διάρροια	Συχνές	Όχι συχνές
Δυσπεψία	Συχνές	Συχνές
Ναυτία	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές	Συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Δυσφαγία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Όχι συχνές	Όχι συχνές

Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Σπάνιες	Όχι συχνές
Υπερχοληρυθριναιμία	Σπάνιες	Μη γνωστή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Αιμορραγία δέρματος	Συχνές	Συχνές
Αλωπεκία	Μη γνωστή	Μη γνωστή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Αίμαρθρο	Σπάνιες	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Ουρογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες	Σπάνιες
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		
Αιμορραγικός τραυματισμός	Σπάνιες	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες	Σπάνιες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγικές αντιδράσεις

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του dabigatran etexilate μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η βαρύτητα (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης) θα ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση και το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας. Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (π.χ. γαστρεντερικές, ουρογεννητικές) παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το dabigatran etexilate σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA). Επομένως, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική επιτήρηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχουν αξία στην ανίχνευση της λανθάνουσας αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή που επηρεάζει την αιμόσταση ή ισχυρούς αναστολείς P-gp (βλ. παράγραφο 4.4 «Κίνδυνος αιμορραγίας»). Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να παρουσιαστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητη καταπληξία.

Γνωστές αιμορραγικές επιπλοκές όπως σύνδρομο διαμερισματοποίησης και οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης και νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου έχουν αναφερθεί με το dabigatran etexilate. Συνεπώς, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε οποιονδήποτε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή. Για ενήλικες ασθενείς, ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής για το dabigatran, η ιδارουσιζουμάμπη, διατίθεται σε περίπτωση ανεξέλεγκτης αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.9).

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

Ο πίνακας 12 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας διαχωρισμένα σε μείζονα και οποιαδήποτε αιμορραγία στην πιλοτική μελέτη που ερεύνησε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Πίνακας 12: Επεισόδια αιμορραγίας σε μία μελέτη που ερεύνησε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Μείζων αιμορραγία	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Γαστρεντερική αιμορραγία	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Θανατηφόρος αιμορραγία	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Ελάσσων αιμορραγία	1.566 (13,16%)	1.787 (14,85%)	1.931 (16,37%)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	1.759 (14,78%)	1.997 (16,60%)	2.169 (18,39%)

Άτομα τυχαιοποιημένα σε dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα ή 150 mg δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με βαρφαρίνη [$p < 0,05$]. Και οι δύο περιεκτικότητες του dabigatran etexilate είχαν επίσης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό συνολικής αιμορραγίας. Άτομα τυχαιοποιημένα σε 110 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 0,81 [$p = 0,0027$]). Άτομα τυχαιοποιημένα σε 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για μείζονες γαστρεντερικές αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 1,48 [$p = 0,0005$]). Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Το κλινικό όφελος του dabigatran σε σχέση με την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής και το μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη διατηρείται στις μεμονωμένες υποομάδες, π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία, συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα όπως αντιαιμοπεταλιακά ή αναστολείς της P-gr. Καθώς ορισμένες υποομάδες ασθενών βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας όταν ακολουθούν αγωγή με ένα αντιπηκτικό, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας για dabigatran οφείλεται στη γαστρεντερική αιμορραγία, συνήθως εμφανίζεται μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με dabigatran etexilate.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Ο πίνακας 13 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στις συγκεντρωτικές πιλοτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Στις συγκεντρωτικές μελέτες τα κύρια τελικά σημεία ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας, της μείζονος ή κλινικά σχετικής αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5%.

Πίνακας 13: Επεισόδια αιμορραγίας στις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της ΕΒΦΘ και της ΠΕ

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για την ασφάλεια	2.456	2.462	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36, 0,99)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09, 2,74)
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36, 1,93)
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19, 2,36)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα/ κλινικά σχετική αιμορραγία	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45, 0,71)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59, 0,77)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90, 1,82)

Τα αιμορραγικά επεισόδια και για τις δύο θεραπείες υπολογίζονται από την πρώτη πρόσληψη του dabigatran etexilate ή της βαρφαρίνης αφού η παρεντερική θεραπεία έχει διακοπεί (περίοδος αγωγής μόνο από του στόματος). Αυτό περιλαμβάνει όλα τα αιμορραγικά επεισόδια που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με dabigatran etexilate. Όλα τα αιμορραγικά επεισόδια που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη περιλαμβάνονται, εκτός από εκείνα κατά τη διάρκεια της περιόδου αλληλοκάλυψης μεταξύ βαρφαρίνης και παρεντερικής θεραπείας.

Ο πίνακας 14 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Ορισμένα αιμορραγικά συμβάντα (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα (MBEs/CRBEs), οποιαδήποτε αιμορραγία) ήταν σημαντικά λιγότερα σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν dabigatran etexilate σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη.

Πίνακας 14: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς υπό θεραπεία	1,430	1,426	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25, 1,16)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Μη μετρήσιμο*
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Μη μετρήσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Μη μετρήσιμο*
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα / κλινικά σχετική αιμορραγία	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41, 0,72)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61, 0,83)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*Ο λόγος κινδύνου (Hazard Ratio, HR) δεν μπορεί να εκτιμηθεί, καθώς δεν υπάρχει συμβάν σε οποιαδήποτε ομάδα/ θεραπεία

Ο πίνακας 15 δείχνει συμβάντα αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο της πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Το ποσοστό του συνδυασμού μείζονα αιμορραγικά συμβάντα/ κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα MBEs/CRBEs και το ποσοστό οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά μικρότερο σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν dabigatran etexilate.

Πίνακας 15: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο της πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Λόγος κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς υπό θεραπεία	684	659	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	2 (0,3%)	0	Μη μετρήσιμο*
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	0	0	Μη μετρήσιμο*
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	2 (0,3%)	0	Μη μετρήσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	0	0	Μη μετρήσιμο*
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα / κλινικά σχετική αιμορραγία	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43, 5,07)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20, 2,61)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*Ο λόγος κινδύνου (HR) δεν μπορεί να εκτιμηθεί, καθώς δεν υπάρχει επεισόδιο σε οποιαδήποτε ομάδα/ θεραπεία

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του dabigatran etexilate. Επειδή αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο πλαίσιο της επιτήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί η συχνότητά τους αξιόπιστα. Ο ρυθμός αναφοράς εκτιμήθηκε ως 7 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο ανθρωποέτη ασθενών για την ακοκκιοκυττάρωση και ως 5 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο ανθρωποέτη ασθενών για την ουδετεροπενία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του dabigatran etexilate στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς μελετήθηκε σε δύο δοκιμές φάσης III (DIVERSITY και 1160.108). Συνολικά, 328 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate. Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής του dabigatran etexilate.

Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά αναμένεται να είναι το ίδιο όπως στους ενήλικες.

Συνολικά, 26% από τους παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate για ΦΘΕ και για πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο πίνακας 16 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις μελέτες στη θεραπεία της ΦΘΕ και στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Είναι

ταξινομημένες κατά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 16: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συχνότητα
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα / Προτιμώμενος όρος	θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αναιμία	Συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Ουδετεροπενία	Όχι συχνές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστή
Αγγειοοίδημα	Μη γνωστή
Κνίδωση	Συχνές
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	Συχνές
Αιμορραγία	Μη γνωστή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές
Κοιλιακό άλγος	Όχι συχνές
Διάρροια	Συχνές
Δυσπεψία	Συχνές
Ναυτία	Συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Μη γνωστή
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Μη γνωστή
Γαστροοισοφαγίτιδα	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Συχνές
Έμετος	Συχνές
Δυσφαγία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Μη γνωστή
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές

Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές
Υπερχοληρυθριναιμία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Μη γνωστή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουρογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Μη γνωστή
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Μη γνωστή
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Μη γνωστή

Αιμορραγικές αντιδράσεις

Σε δύο δοκιμές φάσης III για την ένδειξη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, ένα σύνολο 7 ασθενών (2,1%) είχαν ένα μείζον αιμορραγικό επεισόδιο, 5 ασθενείς (1,5%) ένα κλινικά σχετικό μη μείζον αιμορραγικό επεισόδιο και 75 ασθενείς (22,9%) ένα έλασσον αιμορραγικό επεισόδιο. Η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν συνολικά υψηλότερη στην ηλικιακή ομάδα μεγαλύτερης ηλικίας (12 έως <18 ετών: 28,6%) από ό,τι στις νεαρότερες ηλικιακές ομάδες (γέννηση έως <2 ετών: 23,3%, 2 έως <12 ετών: 16,2%). Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, Τηλ.: 213-2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις του dabigatran etexilate πέραν των συνιστωμένων, εκθέτουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υπονίας υπερδοσολογίας, δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν να προσδιοριστεί ένας κίνδυνος αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία dTT ή επαναλαμβανόμενες μετρήσεις dTT επιτρέπουν την πρόβλεψη του χρόνου μέχρι τον οποίο θα επιτευχθούν συγκεκριμένα επίπεδα dabigatran (βλ. παράγραφο 5.1), επίσης σε περίπτωση που επιπρόσθετα μέτρα π.χ. αιμοδιάλυση έχουν ξεκινήσει.

Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με dabigatran etexilate. Εφόσον το dabigatran αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης, υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2).

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Κατά την κρίση του θεράποντος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση του dabigatran. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα συμπυκνώματα των παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένα ή μη) ή ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa μπορεί να ληφθούν υπόψη. Υπάρχει περιορισμένη πειραματική τεκμηρίωση που στηρίζει το ρόλο αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στην αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran αλλά δεδομένα για τη χρησιμότητά τους στο κλινικό περιβάλλον καθώς και για τον πιθανό κίνδυνο αντιδραστικής θρομβοεμβολής είναι πολύ περιορισμένα. Οι δοκιμασίες πήξης ενδέχεται να γίνουν αναξιόπιστες έπειτα από χορήγηση των προτεινόμενων συμπυκνωμάτων των παραγόντων πήξης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ερμηνεία αυτών των δοκιμασιών. Επίσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη χορήγηση συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις όπου υπάρχει θρομβοπενία ή έχουν χρησιμοποιηθεί αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα μακράς δράσης. Κάθε συμπτωματική θεραπεία θα πρέπει να δίνεται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Με βάση την κατά τόπους διαθεσιμότητα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η συμβουλή ενός ειδικού στην πήξη σε περιπτώσεις μείζονων αιμορραγιών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιθρομβωτικοί παράγοντες, άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, κωδικός ATC: B01AE07.

Μηχανισμός δράσης

Το dabigatran etexilate είναι ένα μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν επιδεικνύει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά την από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε dabigatran μέσω υδρόλυσης καταλυόμενης από εστεράση στο πλάσμα και το ήπαρ. Το dabigatran είναι ένας δραστικός, ανταγωνιστικός, αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και είναι το κύριο δραστικό συστατικό στο πλάσμα.

Εφόσον η θρομβίνη (πρωτεάση σερίνης) καθιστά δυνατή τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες κατά τη διεργασία της πήξης, η αναστολή της εμποδίζει τη δημιουργία θρόμβου. Το dabigatran αναστέλει την ελεύθερη θρομβίνη, τη θρομβίνη η οποία είναι δεσμευμένη στο ινώδες και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες σε ζώα *in vivo* και *ex vivo* έχουν επιδείξει αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα και αντιπηκτική δραστηριότητα του dabigatran μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και του dabigatran etexilate μετά την από του στόματος χορήγηση σε διάφορα μοντέλα θρόμβωσης σε ζώα.

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος του dabigatran και στο βαθμό της αντιπηκτικής δράσης με βάση τις μελέτες φάσης II. Το dabigatran παρατείνει το χρόνο θρομβίνης (TT), το ECT και το aPTT.

Η βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία χρόνου αραιωμένης θρομβίνης (dTT) παρέχει μία εκτίμηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του dabigatran η οποία μπορεί να συγκριθεί με τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran. Όταν η βαθμονομημένη δοκιμασία dTT έχει ως αποτέλεσμα μια συγκέντρωση του dabigatran στο πλάσμα στο όριο ή κάτω του ορίου ποσοτικοποίησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εκτέλεσης μιας πρόσθετης δοκιμασίας πήξης όπως TT, ECT ή aPTT.

Το ECT μπορεί να παρέχει μία άμεση μέτρηση της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

Η δοκιμασία aPTT είναι ευρέως διαθέσιμη και παρέχει μία προσεγγιστική ένδειξη της αντιπηκτικής έντασης που επιτυγχάνεται με το dabigatran. Ωστόσο, η δοκιμασία aPTT έχει περιορισμένη ευαισθησία και δεν είναι κατάλληλη για ακριβή ποσοτικοποίηση της αντιπηκτικής δράσης, ειδικά σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran. Αν και υψηλές τιμές aPTT θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, μία υψηλή τιμή aPTT υποδεικνύει ότι υπάρχει αντιπηκτική δράση στον ασθενή.

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα dabigatran και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, δηλ. υπέρβαση της 90ής ποσοστιαίας τιμής των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης του dabigatran (trough) ή μία δοκιμασία πήξης όπως το aPTT μετρημένη στην κατώτερη συγκέντρωση (trough) (για όρια του aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακα 5) θεωρείται ότι σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος του dabigatran στη σταθεροποιημένη κατάσταση, που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα, ήταν 175 ng/ml, με εύρος 117-275 ng/ml (25^ο-75^ο ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης του dabigatran, που μετρήθηκε στο χαμηλότερο σημείο το πρωί, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg dabigatran το βράδυ), ήταν κατά μέσο όρο 91,0 ng/ml, με εύρος 61,0-143 ng/ml (25^ο-75^ο ποσοστιαίο εύρος).

Για ασθενείς με MBKM υπό αγωγή για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές ημερησίως,

- η 90^η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 200 ng/ml,
- μία ECT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένη κατά περίπου 3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφέρεται στην παρατηρημένη 90^η ποσοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 103 δευτερόλεπτα,
- μία τιμή aPTT μεγαλύτερη από 2-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (παράταση του χρόνου aPTT κατά περίπου 80 δευτερόλεπτα), σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) αντικατοπτρίζει την 90^η ποσοστιαία τιμή των παρατηρήσεων.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Στους ασθενείς υπό θεραπεία για ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης, που μετρήθηκε εντός 10-16 ωρών μετά τη δόση, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg dabigatran το βράδυ), ήταν 59,7 ng/ml, με εύρος 38,6-94,5 ng/ml (25^ο-75^ο ποσοστιαίο εύρος). Για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα,

- η 90^η εκατοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 146 ng/ml,
- μία ECT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένη κατά περίπου 2,3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφέρεται στην παρατηρημένη 90^η εκατοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 74 δευτερόλεπτα,
- η 90^η εκατοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 62 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,8 φορές σε σύγκριση με το ανώτερο φυσιολογικό όριο.

Στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εθνική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σχετικές εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών.

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Τα κλινικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του dabigatran etexilate προέρχονται από τη μελέτη RE-LY (τυχαιοποιημένη αξιολόγηση της μακροχρόνιας αντιπηκτικής θεραπείας) μια πολυκεντρική, πολύ-εθνική, τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη δύο τυφλών δόσεων του dabigatran etexilate (110 mg και 150 mg δύο φορές την ημέρα) σε σύγκριση με ανοικτής ετικέτας βαρφαρίνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή. Ο κύριος σκοπός σε αυτή τη μελέτη ήταν να αξιολογήσει εάν το dabigatran etexilate ήταν μη-κατώτερο της βαρφαρίνης στη μείωση της εμφάνισης του σύνθετου τελικού σημείου του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής. Επίσης αναλύθηκε η στατιστική υπεροχή.

Στη μελέτη RE-LY, ένα σύνολο 18.113 ασθενών τυχαιοποιήθηκε, με μια μέση ηλικία των 71,5 ετών και με μέση βαθμολογία CHADS₂ 2,1. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν 64% άρρενες, 70% Καυκάσιοι και 16% Ασιάτες. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 64,4% (διάμεση τιμή TTR 67%).

Η μελέτη RE-LY έδειξε ότι το dabigatran etexilate, σε μια δόση των 110 mg δύο φορές την ημέρα, είναι μη-κατώτερο της βαρφαρίνης στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε άτομα με κοιλιακή μαρμαρυγή, με ένα μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας, συνολικής αιμορραγίας και μείζονος αιμορραγίας. Η δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού θανάτου, ενδοκρανιακής και συνολικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά της μείζονος αιμορραγίας με αυτή τη δόση ήταν συγκρίσιμα με της βαρφαρίνης. Τα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν ελαφρώς αυξημένα με το dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα και 150 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (αναλογία κινδύνου 1,29, p=0,0929 και αναλογία κινδύνου 1,27, p=0,1240, αντίστοιχα). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR τα παρατηρηθέντα οφέλη του dabigatran etexilate σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μειώνονται.

Οι πίνακες 17-19 εκθέτουν λεπτομέρειες αποτελεσμάτων-κλειδιά στο συνολικό πληθυσμό:

Πίνακας 17: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής (πρωτεύον τελικό σημείο) κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή συστηματική εμβολή			
Επίπτωση (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Ποσοστό κινδύνου σε σχέση με τη βαρφαρίνη (95% CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Ανωτερότητα της τιμής p	p = 0,2721	p = 0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 18: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης ισχαιμικών ή αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Τιμή p	0,3553	0,0001	
Συστηματική εμβολή			
Επίπτωση (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Τιμή p	0,3099	0,1582	
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Τιμή p	0,3138	0,0351	
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο			

Επίπτωση (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Τιμή p	0,0001	<0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 19: Ανάλυση όλων των αιτιών και της καρδιαγγειακής επιβίωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Θνησιμότητα όλων των αιτιών			
Επίπτωση (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Τιμή p	0,1308	0,0517	
Αγγειακή θνησιμότητα			
Επίπτωση (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Τιμή p	0,2081	0,0430	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Οι πίνακες 20-21 εκθέτουν αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους σχετικούς υπο-πληθυσμούς:

Για το πρωτεόν τελικό σημείο, εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή, δεν αναγνωρίστηκαν υποομάδες (δηλαδή ανάλογα με ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, νεφρική λειτουργία, εθνικότητα, κ.λ.π.) με μία διαφορετική αναλογία κινδύνου σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

Πίνακας 20: Ποσοστό κινδύνου και 95% CI για το εγκεφαλικό επεισόδιο/ συστηματική εμβολή από τις υποομάδες

Τελικό σημείο	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
<65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65≤ και <75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL(ml/min)		
30≤ και <50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50≤ και <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)

Για το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας υπήρχε μια αλληλεπίδραση της επίδρασης της θεραπείας με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας με dabigatran σε σύγκριση με βαρφαρίνη αυξήθηκε με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασιάζει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση των θεραπευτικών επιδράσεων με τις υποομάδες της νεφρικής λειτουργίας και της βαθμολογίας CHADS₂.

Πίνακας 21: Ποσοστό κινδύνου και 95% CI για μείζονες αιμορραγίες από τις υποομάδες

Τελικό σημείο	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
<65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ και <75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ και <50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ και <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)
Χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Χρήση κλοπιδογρέλης	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (Μακράς διάρκειας πολυκεντρική μελέτη επέκτασης της αγωγής με dabigatran σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη RE-LY)

Η μελέτη επέκτασης της RE-LY (RELY-ABLE) παρείχε πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για μια ομάδα ασθενών που συνέχισαν την ίδια δόση dabigatran etexilate όπως ορίστηκαν στη δοκιμή RE-LY. Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για τη δοκιμή RELY-ABLE εάν δεν είχαν διακόψει μόνιμα το υπό μελέτη φάρμακο στην τελευταία επίσκεψή τους κατά την μελέτη RE-LY. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια διπλά-τυφλή δόση dabigatran etexilate τυχαία κατανεμημένοι στην RE-LY, για έως 43 μήνες παρακολούθησης μετά την RE-LY (συνολικός μέσος χρόνος παρακολούθησης RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 έτη). Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ανέρχονται σε 5.897, αντιπροσωπεύοντας το 49% των ασθενών που αρχικά ορίστηκαν τυχαία να λαμβάνουν dabigatran etexilate στη RE-LY και 86% των ασθενών που ήταν κατάλληλοι για την RELY-ABLE. Κατά τη διάρκεια των πρόσθετων 2,5 ετών αγωγής στη RELY-ABLE, με ένα μέγιστο έκθεσης άνω των 6 ετών (συνολική έκθεση στη RE-LY + RELY-ABLE), επιβεβαιώθηκε το μακροχρόνιο προφίλ ασφαλείας του dabigatran etexilate και για τις δύο υπό δοκιμή δόσεις των 110 mg δύο φορές την ημέρα και των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας. Η συχνότητα των συμβάντων έκβασης, συμπεριλαμβανομένων των μείζονων αιμορραγιών και άλλων αιμορραγικών συμβάντων ήταν σε συμφωνία με αυτά που διαπιστώθηκαν στην RE-LY.

Δεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες

Μια μη παρεμβατική μελέτη (GLORIA-AF), προοπτικά συγκέντρωσε (στη δεύτερη φάση της) δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με MBKM που λάμβαναν dabigatran etexilate σε πραγματικές συνθήκες. Η μελέτη συμπεριέλαβε 4.859 ασθενείς που λάμβαναν dabigatran etexilate (55% σε θεραπεία με 150 mg δύο φορές ημερησίως, 43% σε θεραπεία με 110 mg δύο φορές ημερησίως, 2% σε θεραπεία με 75 mg δύο φορές ημερησίως). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια. Οι μέσες βαθμολογίες CHADS₂ και HAS-BLED ήταν 1,9 και 1,2, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης υπό θεραπεία ήταν 18,3 μήνες. Μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 0,97 ανά 100 ασθενείς-έτη. Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,46 ανά 100 ασθενείς-έτη, ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,17 ανά 100 ασθενείς-έτη και αιμορραγία του γαστρεντερικού σε 0,60 ανά 100 ασθενείς-έτη. Εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάστηκε σε 0,65 ανά 100 ασθενείς-έτη.

Επιπλέον, σε μια μη παρεμβατική μελέτη [Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157-164] σε περισσότερους από 134.000 ηλικιωμένους ασθενείς με MBKM στις Ηνωμένες Πολιτείες (συνεισφέροντας πάνω από 37.500 ασθενείς-έτη χρόνου παρακολούθησης υπό θεραπεία), το dabigatran etexilate (84% των ασθενών σε θεραπεία με 150 mg δύο φορές ημερησίως, 16% των ασθενών σε θεραπεία με 75 mg δύο φορές ημερησίως) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (αναλογία κινδύνου 0,80, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,67-0,96), ενδοκρανιακής αιμορραγίας (αναλογία κινδύνου 0,34, CI 0,26-0,46) και θνησιμότητας (αναλογία κινδύνου 0,86, CI 0,77-0,96), και αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας (αναλογία κινδύνου 1,28, CI 1,14-1,44) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά για μείζονα αιμορραγία (αναλογία κινδύνου 0,97, CI 0,88-1,07).

Αυτές οι παρατηρήσεις σε πραγματικές συνθήκες είναι σύμφωνες με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για το dabigatran etexilate στη μελέτη RE-LY σε αυτήν την ένδειξη.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής ετικέτας, πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη με τυφλοποιημένη, κεντρικά τεκμηριωμένη αξιολόγηση τελικού σημείου (RE-CIRCUIT) διενεργήθηκε σε 704 ασθενείς οι οποίοι ήταν υπό σταθερή αντιπηκτική αγωγή. Η μελέτη σύγκρινε τη χωρίς διακοπή χορήγηση dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα με τη χωρίς διακοπή προσαρμοσμένη αναλόγως του INR βαρφαρίνη στην κατάλυση με καθετήρα της παροξυσμικής ή εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής. Από τους 704 ασθενείς που εντάχθηκαν, 317 υποβλήθηκαν σε κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής υπό χωρίς διακοπή dabigatran και 318 υποβλήθηκαν σε κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής υπό χωρίς διακοπή βαρφαρίνη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διοισοφαγία υπερηχοκαρδιογραφία (TEE) πριν την κατάλυση με καθετήρα. Η κύρια έκβαση (τεκμηριωμένη μείζων αιμορραγία σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH) παρατηρήθηκε σε 5 (1,6%) ασθενείς στην ομάδα του dabigatran etexilate και 22 (6,9%) ασθενείς στην ομάδα βαρφαρίνης (διαφορά κινδύνου -5,3%· 95% CI -8,4, -2,2· P=0,0009). Δεν υπήρξε συμβάν εγκεφαλικού επεισοδίου/συστηματικής εμβολής/ΠΠΕ (σύνθετο) στο σκέλος του dabigatran etexilate, ενώ υπήρξε ένα συμβάν (ΠΠΕ) στο σκέλος της βαρφαρίνης από το χρονικό σημείο της κατάλυσης μέχρι και 8 εβδομάδες μετά την κατάλυση. Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε ότι το dabigatran etexilate συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στο ποσοστό μείζονων αιμορραγιών σε σύγκριση με την προσαρμοσμένη αναλόγως του INR βαρφαρίνη στο πλαίσιο της κατάλυσης.

Ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής ετικέτας, τυφλοποιημένου τελικού σημείου (PROBE) (Φάσης IIIb) για την αξιολόγηση της διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate (110 mg ή 150 mg δύο φορές ημερησίως) συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor (ανταγωνιστής του P2Y12) έναντι της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (προσαρμοσμένη αναλόγως ενός INR 2,0-3,0) συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor και ακετυλοσαλικυλικό οξύ διενεργήθηκε σε 2.725 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική

μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (RE-DUAL PCI). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή θεραπεία με dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές ημερησίως, διπλή θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές ημερησίως ή τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών (ηλικίας ≥ 80 ετών για όλες τις χώρες, ηλικίας ≥ 70 ετών για την Ιαπωνία) ορίστηκαν τυχαία στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 110 mg ή στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα συνδυασμένο τελικό σημείο μείζονων αιμορραγιών με βάση τον ορισμό του ISTH ή κλινικά σχετικού μη μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου.

Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου ήταν 15,4% (151 ασθενείς) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 110 mg σε σύγκριση με 26,9% (264 ασθενείς) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,52· 95% CI 0,42, 0,63· $P < 0,0001$ για μη κατωτερότητα και $P < 0,0001$ για ανωτερότητα) και 20,2% (154 ασθενείς) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 150 mg σε σύγκριση με 25,7% (196 ασθενείς) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,72· 95% CI 0,58, 0,88· $P < 0,0001$ για μη κατωτερότητα και $P = 0,002$ για ανωτερότητα). Ως μέρος της περιγραφικής ανάλυσης, ο αριθμός των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων κατά TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction, Θρομβόλυση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου) ήταν χαμηλότερος και στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate από ό,τι στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 14 επεισόδια (1,4%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 110 mg σε σύγκριση με 37 επεισόδια (3,8%) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,37· 95% CI 0,20, 0,68· $P = 0,002$) και 16 επεισόδια (2,1%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 150 mg σε σύγκριση με 30 επεισόδια (3,9%) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,51· 95% CI 0,28, 0,93· $P = 0,03$). Και οι δύο ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate είχαν χαμηλότερα ποσοστά ενδοκρανιακής αιμορραγίας από την αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 3 επεισόδια (0,3%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με 110 mg dabigatran etexilate σε σύγκριση με 10 επεισόδια (1,0%) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,30· 95% CI 0,08, 1,07· $P = 0,06$) και 1 επεισόδιο (0,1%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με 150 mg dabigatran etexilate σε σύγκριση με 8 επεισόδια (1,0%) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,12· 95% CI 0,02, 0,98· $P = 0,047$). Η επίπτωση του σύνθετου τελικού σημείου αποτελεσματικότητας του θανάτου, θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή) ή μη προγραμματισμένης επαναγγείωσης στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate σε συνδυασμό ήταν μη κατώτερη της ομάδας τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (13,7% έναντι 13,4% αντίστοιχα· HR 1,04· 95% CI: 0,84, 1,29· $P = 0,0047$ για μη κατωτερότητα). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές στις επιμέρους συνιστώσες των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας μεταξύ οποιασδήποτε από τις ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate και της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη.

Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι η διπλή θεραπεία, με dabigatran etexilate και έναν ανταγωνιστή του P2Y₁₂, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας έναντι της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη, με μη κατωτερότητα για το σύνθετο των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια διερευνήθηκε σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων, αντίγραφες μελέτες, τη RE-COVER και τη RE-COVER II. Αυτές οι μελέτες συνέκριναν το dabigatran etexilate (150 mg δύο φορές ημερησίως) με τη βαρφαρίνη (στόχος INR 2,0-3,0) σε ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ. Ο πρωταρχικός στόχος αυτών των μελετών ήταν να προσδιοριστεί αν το dabigatran etexilate δεν ήταν κατώτερο της βαρφαρίνης στη μείωση της εμφάνισης του κύριου τελικού σημείου που ήταν ο συνδυασμός των επαναλαμβανόμενων συμπτωματικών ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ και των σχετικών θανάτων εντός των 6 μηνών της περιόδου θεραπείας.

Στις συγκεντρωτικές RE-COVER και RE-COVER II μελέτες, συνολικά 5.153 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 5.107 έλαβαν θεραπεία.

Η διάρκεια της θεραπείας με σταθερή δόση του dabigatran ήταν 174,0 ημέρες, χωρίς παρακολούθηση της πηκτικότητας. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, η διάμεση τιμή του χρόνου στο θεραπευτικό εύρος (INR 2,0 έως 3,0) ήταν 60,6%.

Οι δοκιμές, έδειξαν ότι η θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα δεν ήταν κατώτερη από την θεραπεία με βαρφαρίνη (διάστημα μη κατωτερότητας για τη RE-COVER και RE-COVER II: 3,6 για τη διαφορά κινδύνου και 2,75 για την αναλογία κινδύνου).

Πίνακας 22: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ είναι η σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τις συγκεντρωτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	2.553	2.554
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	68 (2,7%)	62 (2,4 %)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,09 (0,77, 1,54)	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Συμπτωματικοί με ΠΕ	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη)

Δύο τυχαιοποιημένες, παράλληλων ομάδων, διπλά-τυφλές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αντιπηκτική θεραπεία. Στην ελεγχόμενη με βαρφαρίνη μελέτη, RE-MEDY, συμμετείχαν ασθενείς που ήδη λαμβάναν θεραπεία για 3 έως 12 μήνες, με την ανάγκη για περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή και στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, RE-SONATE, συμμετείχαν ασθενείς που ήδη λαμβάναν θεραπεία για 6 έως 18 μήνες με αναστολείς της βιταμίνης Κ.

Το αντικείμενο της μελέτης RE-MEDY ήταν να συγκρίνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του από του στόματος dabigatran etexilate (150 mg δύο φορές ημερησίως) με της βαρφαρίνης (στόχος INR 2,0-3,0) για τη μακροχρόνια θεραπεία και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ. Συνολικά 2.866 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 2.856 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η διάρκεια της θεραπείας με dabigatran etexilate κυμαινόταν από 6 έως 36 μήνες (διάμεση τιμή 534,0 ημέρες). Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, ο διάμεσος χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους (INR 2,0-3,0) ήταν 64,9%.

Η RE-MEDY έδειξε ότι η θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα δεν ήταν κατώτερη της βαρφαρίνης (διάστημα μη κατωτερότητας: 2,85 για τη διαφορά κινδύνου και 2,8 για την αναλογία κινδύνου).

Πίνακας 23: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ είναι η σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-MEDY

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	1.430	1.426
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,44 (0,78, 2,64)	
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,85	
Ασθενείς με συμβάν στους 18 μήνες	22	17
Συγκεντρωτικός κίνδυνος στους 18 μήνες (%)	1,7	1,4
Διαφορά κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (%)	0,4	
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%		
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,8	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Συμπτωματικοί με ΠΕ	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Θάνατοι σχετικοί με ΦΘΕ	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Το αντικείμενο της μελέτης RE-SONATE ήταν να εκτιμήσει την υπεροχή του dabigatran etexilate έναντι του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ σε ασθενείς που είχαν ήδη ολοκληρώσει 6 με 18 μήνες θεραπείας με VKA. Η προβλεπόμενη θεραπεία ήταν 6 μήνες με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς ανάγκη για παρακολούθηση.

Η RE-SONATE έδειξε ότι το dabigatran etexilate ήταν ανώτερο του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη των συμβάντων υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΕΒΦΘ/ ΠΕ, συμπεριλαμβανομένων των ανεξήγητων θανάτων, με μείωση του κινδύνου από 5,6% σε 0,4% (σχετική μείωση κινδύνου 92% με βάση την αναλογία κινδύνου) κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ($p < 0,0001$). Όλες οι δευτερογενείς και ευαισθησίας αναλύσεις του κύριου τελικού σημείου και όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία έδειξαν ανωτερότητα του dabigatran etexilate έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη περιελάμβανε παρακολούθηση παρατήρησης για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης η επίδραση διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της παρακολούθησης, υποδεικνύοντας ότι η αρχική θεραπευτική επίδραση του dabigatran etexilate διατηρήθηκε. Δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση αναπήδησης. Στο τέλος της παρακολούθησης τα ΦΘΕ συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dabigatran etexilate ήταν 6,9% έναντι 10,7% μεταξύ της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), $p=0,0082$)

Πίνακας 24: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ αποτελεί σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-SONATE.

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	681	662
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Λόγος κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	0,08 (0,02, 0,25)	
Τιμή p για υπεροχή	<0,0001	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	2 (0,3%)	23 (3,5%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Συμπτωματικοί με ΠΕ	1 (0,1%)	14 (2,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Θάνατοι σχετικοί με ΦΘΕ	0 (0)	0 (0)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Ανεξήγητοι θάνατοι	0 (0)	2 (0,3%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	0 (0)	2 (0,3%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Κλινικές μελέτες για την πρόληψη της θρομβοεμβολής σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες

Μια μελέτη φάσης II εξέτασε το dabigatran etexilate και τη βαρφαρίνη σε συνολικά 252 ασθενείς με πρόσφατη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης με μηχανική βαλβίδα καρδιάς (δηλαδή κατά την παραμονή στο νοσοκομείο) και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μηχανική αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας περισσότερο από τρεις μήνες πριν. Τα περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια (κυρίως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και συμπτωματική/ασυμπτωματική θρόμβωση προσθετικών βαλβίδων) και τα περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια παρατηρήθηκαν με το dabigatran etexilate σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Στους πρόσφατα μετεγχειρητικούς ασθενείς, σημαντική αιμορραγία εκδηλώθηκε κυρίως ως αιμορραγική περικαρδιακή συλλογή, ειδικά σε ασθενείς που ξεκίνησαν νωρίς το dabigatran etexilate (δηλαδή την 3^η ημέρα) μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το dabigatran etexilate σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ένδειξη της πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η μελέτη DIVERSITY διενεργήθηκε για να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabigatran etexilate σε σύγκριση με το πρότυπο περίθαλψης (SOC) για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με μια αναλογία 2:1 είτε σε μια κατάλληλη για την ηλικία μορφή (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate (δόσεις προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος) είτε στο SOC που περιλάμβανε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) ή φονταπαρινούξη (1 ασθενής ηλικίας 12 ετών). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα σύνθετο τελικό σημείο ασθενών με πλήρη διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από θνησιμότητα σχετιζόμενη με ΦΘΕ. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα.

Συνολικά, 267 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν. Από αυτούς, 176 έλαβαν αγωγή με dabigatran etexilate και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε δεν έλαβε αγωγή). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως κάτω των 12 ετών και 35 ασθενείς ήταν ηλικίας νεαρότερης των 2 ετών.

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και 38 ασθενείς (42,2%) στην ομάδα του SOC πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνθετο τελικό σημείο (πλήρης διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από σχετιζόμενη με ΦΘΕ θνησιμότητα). Η αντίστοιχη διαφορά συχνότητας κατέδειξε τη μη κατωτερότητα του dabigatran etexilate ως προς το SOC. Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης γενικά σε όλες τις υποομάδες: δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση της θεραπείας για τις υποομάδες κατά ηλικία, φύλο, περιοχή και παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, οι αναλογίες των ασθενών που πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες dabigatran etexilate και SOC, αντίστοιχα, ήταν 13/22 (59,1%) και 7/13 (53,8%) για τους ασθενείς από τη γέννηση έως <2 ετών, 21/43 (48,8%) και 12/21 (57,1%) για τους ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 47/112 (42,0%) και 19/56 (33,9%) για τους ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών.

Τεκμηριωμένες μείζονες αιμορραγίες αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και για 2 ασθενείς (2,2%) στην ομάδα του SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Τριάντα οκτώ ασθενείς (21,6%) στο

σκέλος του dabigatran etexilate και 22 ασθενείς (24,4%) στο σκέλος του SOC είχαν οποιοδήποτε τεκμηριωμένο αιμορραγικό επεισόδιο, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ελάσσονα. Το συνδυασμένο τελικό σημείο του τεκμηριωμένου μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος (CRNM) αιμορραγίας (κατά τη διάρκεια της αγωγής) αναφέρθηκε για 6 (3,4%) ασθενείς στην ομάδα του dabigatran etexilate και 3 (3,3%) ασθενείς στην ομάδα του SOC.

Μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, ασφάλειας, προοπτική, κοόρτης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (1160.108) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας του dabigatran etexilate για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Οι ασθενείς που απαιτούσαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής αγωγής για επιβεβαιωμένη ΦΘΕ (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη.

Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριελάμβαναν την υποτροπή της ΦΘΕ, μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά επεισόδια) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη τυφλοποιημένη επιτροπή τεκμηρίωσης.

Συνολικά, 214 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη, μεταξύ αυτών 162 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 1 (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών), 43 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 2 (ηλικίας από 2 έως κάτω των 12 ετών) και 9 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 3 (από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 2 ετών). Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) είχαν μια επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης υποτροπιάζουσα ΦΘΕ εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιβεβαιωμένα μέσω τεκμηρίωσης αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής αναφέρθηκαν για 48 ασθενείς (22,5%) εντός των πρώτων 12 μηνών. Η πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν ελάσσονα. Σε 3 ασθενείς (1,4%), ένα επιβεβαιωμένο μέσω τεκμηρίωσης μείζον αιμορραγικό επεισόδιο συνέβη εντός των πρώτων 12 μηνών. Για 3 ασθενείς (1,4%), επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης CRNM αιμορραγία αναφέρθηκε εντός των πρώτων 12 μηνών. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια λήψης της αγωγής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) ανέπτυξαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) ή παρουσίασαν επιδείνωση του PTS εντός των πρώτων 12 μηνών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου dabigatran etexilate με υδρόλυση καταλύομενη από εστεράση στη δραστική μορφή dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση dabigatran etexilate ήταν περίπου 6,5%.

Μετά την από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ του dabigatran στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος με επιτευχθείσα C_{max} μεταξύ 0,5 και 2,0 ώρες μετά τη χορήγηση.

Απορρόφηση

Μια μελέτη που εκτιμά τη μετεγχειρητική απορρόφηση του dabigatran etexilate, 1-3 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, επέδειξε σχετικά αργή απορρόφηση σε σύγκριση με αυτή που εμφανίζεται σε υγιείς εθελοντές, δείχνοντας ένα ήπιο προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου, χωρίς υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται σε 6 ώρες μετά τη χορήγηση κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, εξαιτίας συμβαλλόντων παραγόντων όπως η αναισθησία, η γαστρεντερική πάρεση και χειρουργικών επιδράσεων ανεξάρτητων του από του στόματος φαρμακευτικού προϊόντος. Σε μια περαιτέρω μελέτη επιδείχθηκε ότι βραδεία και καθυστερημένη απορρόφηση εμφανίζεται συνήθως μόνο την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Τις επόμενες ημέρες η απορρόφηση του dabigatran είναι ταχεία, με μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος οι οποίες επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran etexilate, αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος κατά 2 ώρες.

Η C_{max} και η AUC ήταν ανάλογες της δόσης.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί κατά 75% μετά από μια εφάπαξ δόση και 37% σε σταθεροποιημένη κατάσταση, σε σύγκριση με τη μορφή του καψακίου αναφοράς, όταν τα σφαιρίδια λαμβάνονται χωρίς το κέλυφος Υδροξυπροπυλμεθυλκυτταρίνης (HMPC) του καψακίου. Συνεπώς, η ακεραιότητα των καψακίων HMPC θα πρέπει πάντα να διατηρείται στην κλινική χρήση προκειμένου να αποφευχθεί η ακούσια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του dabigatran etexilate (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Παρατηρήθηκε χαμηλή (34-35%) ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων σύνδεση του dabigatran στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος. Ο όγκος κατανομής του dabigatran των 60-70 l υπερέρχει του συνολικού όγκου ύδατος του οργανισμού, υποδεικνύοντας μέτρια κατανομή του dabigatran στους ιστούς.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός και η απέκκριση του dabigatran μελετήθηκαν μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένου dabigatran σε υγιή άρρενα άτομα. Μετά από μία ενδοφλέβια δόση, η ραδιενέργεια που προερχόταν από το dabigatran απεκκρίθηκε κυρίως από τα ούρα (85%). Η απέκκριση από τα κόπρανα υπολογίστηκε στο 6% της χορηγηθείσας δόσης. Η ανάκτηση της συνολικής ραδιενέργειας κυμάνθηκε από 88-94% της χορηγηθείσας δόσης 168 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Το dabigatran υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλγλουκουρονίδια. Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλγλουκουρονίδιο, το καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 10% του συνολικού dabigatran στο πλάσμα. Ίχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με αναλυτικές μεθόδους υψηλής ευαισθησίας. Το dabigatran αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητο στα ούρα, σε ρυθμό περίπου 100 ml/min που αντιστοιχεί στο ρυθμό πειραματικής διήθησης.

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran έδειξαν διεκθετική μείωση, με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις, ένας τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των 12-14 ωρών περίπου παρατηρήθηκε. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη όπως φαίνεται στον πίνακα 25, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες φάσης I, η έκθεση (AUC) στο dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate είναι περίπου 2,7 φορές υψηλότερη σε ενήλικες εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min) από ό,τι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ένα μικρό αριθμό ενηλίκων εθελοντών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCL 10-30 ml/min), η έκθεση (AUC) στο dabigatran ήταν περίπου 6 φορές υψηλότερη και ο χρόνος ημιζωής περίπου 2 φορές μεγαλύτερος από ό,τι παρατηρήθηκε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Πίνακας 25: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL) [ml/min]	Μέσος g (gCV%, εύρος) χρόνος ημίσειας ζωής [h]
≥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)

Επιπροσθέτως, η έκθεση στο dabigatran (στο κατώτερο και στο μέγιστο επίπεδο) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής ετικέτας σε ασθενείς με MBKM με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] 15-30 ml/min) που λάμβαναν dabigatran etexilate 75 mg δύο φορές την ημέρα.

Αυτή η αγωγή είχε ως αποτέλεσμα γεωμετρικό μέσο της κατώτερης συγκέντρωσης 155 ng/ml (gCV 76,9%), που μετρήθηκε αμέσως πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης και γεωμετρικό μέσο της μέγιστης συγκέντρωσης 202 ng/ml (gCV 70,6%) που μετρήθηκε δύο ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

Η κάθαρση του dabigatran με αιμοδιύλιση διερευνήθηκε σε 7 ενήλικες ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή. Η διύλιση διενεργήθηκε με ρυθμό ροής διαλύματος 700 ml/min, διάρκεια τεσσάρων ωρών και ρυθμό ροής αίματος είτε 200 ml/min ή 350-390 ml/min. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση του 50% έως 60% των ελεύθερων ή ολικών συγκεντρώσεων dabigatran, αντίστοιχα. Η ποσότητα της ουσίας που υποβλήθηκε σε κάθαρση μέσω διύλισης είναι ανάλογη με το ρυθμό ροής αίματος έως ένα ρυθμό ροής αίματος 300 ml/min. Η αντιπηκτική δραστηριότητα του dabigatran μειώθηκε με τις μειώσεις των συγκεντρώσεων πλάσματος και η σχέση φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής δεν επηρεάστηκε από τη διαδικασία.

Η διάμεσος τιμή CrCL στη RE-LY ήταν 68,4 ml/min. Σχεδόν μισοί (45,8%) των ασθενών της RE-LY είχαν CrCL >50-<80 ml/min. Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min) είχαν κατά μέσο 2,29 φορές και 1,81 φορές υψηλότερες προ- και μετα- δόσης του dabigatran συγκεντρώσεις πλάσματος, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (CrCL ≥80 ml/min).

Η διάμεση τιμή CrCL στη μελέτη RE-COVER ήταν 100,4 ml/min. Το 21,7% των ασθενών είχε ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL >50-<80 ml/min) και το 4,5% είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min). Οι ασθενείς με ελαφρά και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είχαν στη σταθεροποιημένη κατάσταση κατά μέσο 1,8 φορές και 3,6 φορές υψηλότερες προ-δόσης του dabigatran συγκεντρώσεις πλάσματος, σε σύγκριση με ασθενείς με

CrCL >80 ml/min, αντίστοιχα. Παρόμοιες τιμές CrCL βρέθηκαν στη RE-COVER II.

Η διάμεση τιμή CrCL στις μελέτες RE-MEDY και RE-SONATE ήταν 99,0 ml/min και 99,7 ml/min, αντίστοιχα. Το 22,9% και το 22,5% των ασθενών είχαν CrCL >50- <80 ml/min, και το 4,1% και το 4,8% είχαν CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min στις μελέτες RE-MEDY και RE-SONATE.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες φάσης I με ηλικιωμένα άτομα έδειξαν αύξηση από 40 έως 60% στην AUC και περισσότερο από 25% στη C_{max} σε σύγκριση με νεαρά άτομα.

Η επίδραση από την έκθεση στο dabigatran ανάλογα με την ηλικία επιβεβαιώθηκε στη μελέτη RE-LY με την κατώτερη συγκέντρωση κατά 31% περίπου υψηλότερη για άτομα ≥ 75 ετών και κατά περίπου 22% χαμηλότερο κατώτερο επίπεδο για άτομα <65 έτη σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δε διαπιστώθηκε καμία μεταβολή στην έκθεση στο dabigatran σε 12 ενήλικα άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh B) σε σύγκριση με 12 μάρτυρες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σωματικό βάρος

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις του dabigatran ήταν περίπου 20% χαμηλότερες σε ενήλικες ασθενείς με σωματικό βάρος >100 kg σε σύγκριση με 50-100 kg. Η πλειοψηφία (80,8%) των ατόμων ήταν στην κατηγορία των ≥ 50 kg και <100 kg χωρίς να εντοπιστεί σαφής διαφορά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα διαθέσιμα για ενήλικες ασθενείς <50 kg.

Φύλο

Στην κολπική μαρμαρυγή οι γυναίκες ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 30% υψηλότερες κατώτερες και μετά τη δόση συγκεντρώσεις. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Εθνική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές δια-εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών σχετικά με τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του dabigatran.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate σύμφωνα με τον καθορισμένο από το πρωτόκολλο δοσολογικό αλγόριθμο οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρείται στους ενήλικες με ΕΒΦΘ/ΠΕ. Με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των μελετών DIVERSITY και 1160.108, οι παρατηρούμενες εκθέσεις στο κατώτερο επίπεδο γεωμετρικού μέσου ήταν 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml και 99,1 ng/ml σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΦΘΕ ηλικίας 0 έως

<2 ετών, 2 έως <12 ετών και 12 έως <18 ετών,

αντίστοιχα. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

In vitro μελέτες αλληλεπίδρασης δεν έχουν δείξει καμία αναστολή ή επαγωγή των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί από *in vivo* μελέτες με υγιείς εθελοντές, οι οποίοι δεν έδειξαν καμία αλληλεπίδραση ανάμεσα σε αυτήν την αγωγή και στις παρακάτω δραστικές ουσίες: ατορβαστατίνη (CYP3A4), διγοξίνη (αλληλεπίδραση μεταφορά P-gp) και δικλοφαινάκη (CYP2C9).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γενετοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν λόγω της μεγιστοποιημένης φαρμακοδυναμικής επίδρασης του dabigatran.

Μία επίδραση στη γονιμότητα του θήλεος παρατηρήθηκε με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης των προεμφυτευτικών απωλειών στα 70 mg/kg (5 πλάσια του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς). Σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (5 έως 10 πλάσιες του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς), παρατηρήθηκαν μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου και της βιωσιμότητας, παράλληλα με αύξηση των εμβρυϊκών αποκλίσεων σε επίμυες και κόνικλους. Στην προ- και μετά-γεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση στην εμβρυϊκή θνησιμότητα σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (δόση που αντιστοιχούσε σε επίπεδο έκθεσης πλάσματος 4 φορές υψηλότερο από ό,τι παρατηρήθηκε σε ασθενείς).

Σε μελέτη νεανικής τοξικότητας που διενεργήθηκε σε αρουραίους Han Wistar, η θνησιμότητα συσχετίστηκε με αιμορραγικά επεισόδια σε παρόμοιες εκθέσεις με εκείνες στις οποίες παρατηρήθηκε αιμορραγία σε ενήλικα ζώα. Τόσο σε ενήλικες όσο και νεαρούς αρουραίους, η θνησιμότητα θεωρείται ότι σχετίζεται με τη μεγιστοποιημένη φαρμακολογική επίδραση του dabigatran σε συσχέτιση με την άσκηση μηχανικών δυνάμεων κατά τη διάρκεια της δοσολόγησης και του χειρισμού. Τα δεδομένα της μελέτης νεανικής τοξικότητας δεν υπέδειξαν ούτε αυξημένη ευαισθησία σε τοξικότητα ούτε οποιαδήποτε τοξικότητα ειδική για νεαρά ζώα.

Σε δια βίου τοξικολογικές μελέτες σε επίμυες και μύες, δεν υπήρχαν στοιχεία για πιθανότητα ογκογένεσης του dabigatran έως τις μέγιστες δόσεις των 200 mg/kg.

Το dabigatran, το δραστικό τμήμα του dabigatran etexilate mesilate, παραμένει σταθερό σε συνθήκες φυσικού περιβάλλοντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ
Αραβικό κόμμι
Υπρομελλόζη
Διμεθικόνη 350
Τάλκης
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κέλυφος καψακίου

Καρραγενάνη
Χλωριούχο κάλιο
Διοξείδιο τιτανίου (E-171)
Υπρομελλόζη
Ινδικοκαρμίνιο (E-132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χαρτονένια κουτιά που περιέχουν 1 x 10, 3 x 10 ή 6 x 10 σκληρά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες από Αλουμίνιο/ΟΡΑ-ALU-PVC.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 6 x 10 σκληρών καψακίων (180 σκληρά καψάκια) σε διάτρητες κυψέλες από Αλουμίνιο/ΟΡΑ-ALU-PVC.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 5 x 10 σκληρών καψακίων (100 σκληρά καψάκια) σε διάτρητες κυψέλες από Αλουμίνιο/ΟΡΑ-ALU-PVC.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όταν βγάξετε τα καψάκια Tranigran από τη συσκευασία κυψέλης, παρακαλείστε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες:

- Κάθε ξεχωριστή κυψέλη θα πρέπει να απομακρύνεται από την ταινία κυψέλης σκίζοντας κατά μήκος της διάτρητης γραμμής.
- Το πίσω φύλλο της κυψέλης θα πρέπει να αποκολλάται και το καψάκιο μπορεί να απομακρυνθεί.
- Τα σκληρά καψάκια δε θα πρέπει να πιέζονται μέσα από το φύλλο της κυψέλης.
- Το φύλλο της κυψέλης θα πρέπει να ανοίγεται μόνο όταν χρειαστεί να ληφθεί ένα σκληρό καψάκιο Tranigran.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

INNOVIS PHARMA A.E.B.E.
Λεωφ. Μαραθώνος 144
15351 Παλλήνη, Αττική
Τηλ.: +30 216 200 5600
E-mail: info@innovispharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ