

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DAXIREM 150 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (ως μεσυλική).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Σφαιρίδια υπόλευκου έως ανοιχτού κίτρινου χρώματος που περιέχονται σε σκληρά καψάκια με λευκό έως υπόλευκο σώμα και μπλε κέλυφος μεγέθους 0.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΠΕ), ηλικία  $\geq 75$  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 DAXIREM 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 ΜΒΚΜ 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης στις ενδείξεις SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις για SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ**

	<b>Δοσολογική σύσταση</b>
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)	300 mg DAXIREM 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 DAXIREM λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα μετά από θεραπεία με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες
<b><u>Συνιστάται μείωση της δόσης</u></b>	
Ασθενείς ηλικίας $\geq 80$ ετών	ημερήσια δόση 220 mg DAXIREM λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη	
<b><u>Να εξετάζεται μείωση της δόσης</u></b>	
Ασθενείς μεταξύ 75-80 ετών	η ημερήσια δόση του DAXIREM 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 ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 στην ετεξιλική δαβιγατράνη, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να συμβουλευτούν 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 κολπική μαρμαρυγή ή για ΕΒΦΘ/ΠΕ.

**Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη**

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 ετεξιλική δαβιγατράνη για να αποκλεισθούν 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 συγχρόνησης 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 συγχρόνησης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης στις ενδείξεις SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Διάρκεια χρήσης για SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ**

Ενδειξη	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 ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης

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

### Αλλαγή

Αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξιλική δαβιγατράνη:

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν τον 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 ετεξιλική δαβιγατράνη σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA):

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

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 3 ημέρες πριν τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης
- CrCL  $\geq$  30- $<$ 50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 2 ημέρες πριν τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

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

VKA σε ετεξιλική δαβιγατράνη :

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Η ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι  $<$ 2,0.

### Καρδιομετατροπή (SPAF)

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη κατά την καρδιομετατροπή.

### Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (SPAF)

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

### Διαδερμική στεφανιαία 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 στη δαβιγατράνη. Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στη δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) αντενδείκνυται (βλέπε 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), 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 η ετεξιλική δαβιγατράνη 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 ετεξιλικής δαβιγατράνης βασίζεται στην ηλικία και το βάρος του ασθενούς 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 ετεξιλικής δαβιγατράνης σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς 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
Βάρος [k g]	>81	300 mg ως δύο καψάκια των 150 mg ή τέσσερα καψάκια των 75 mg								
	71 έως <81									
	61 έως <71									
	51 έως <61	260 mg ως ένα καψάκιο των 110 mg συν ένα των 150 mg ή ένα των 110 mg συν δύο καψάκια των 75 mg								
	41 έως <51	220 mg ως δύο καψάκια των 110 mg								
	31 έως <41	185 mg ως ένα καψάκιο των 75 mg συν ένα των 110 mg								
	26 έως <31	150 mg ως ένα καψάκιο των 150 mg								
	21 έως <26	ή δύο καψάκια των 75 mg								

16 έως <21	Ένα καψάκιο των 110 mg	
13 έως <16		
11 έως <13	Ένα καψάκιο των 75 mg	

Σημαίνει ότι δεν 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 ετεξιλική δαβιγατράνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 συγχρόνηση 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 ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 δεν θα πρέπει να ληφθεί.

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

#### Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

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

#### Αλλαγή

Αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

Συνιστάται να αναμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση προτού αλλάξετε αγωγή από ετεξιλική δαβιγατράνη σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξιλική δαβιγατράνη:

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν τον 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 ετεξιλική δαβιγατράνη σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA):

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν VKA 3 ημέρες πριν τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης. Καθώς η ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να επηρεάσει την τιμή Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR), το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού η ετεξιλική δαβιγατράνη έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε ετεξιλική δαβιγατράνη:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Η ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι <2,0.

### Τρόπος χορήγησης

Το DAXIREM 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 συμβουλευούνται 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 8 ετών και άνω που αντιμετωπίζουν δυσκολία στην κατάποση ή δεν γνωρίζουν πώς να καταπιούν, άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές για θεραπεία είναι διαθέσιμες στην αγορά όπως:

- Επικαλυμμένα κοκκία ετεξιλικής δαβιγατράνης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή.
- Σκόνη ετεξιλικής δαβιγατράνης και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω 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 m<sup>2</sup> σε παιδιατρικούς ασθενείς.
- Ενεργός 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 κισσοί του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές
- Συγχωρηγούμενη 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, απιζαμπάνη 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 κοιλιακή 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-gp: συστηματικώς 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

Η ετεξιλική δαβιγατράνη 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 με DAXIREM. 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 της δαβιγατράνης, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη. 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. επίσης παράγραφο 4.9).

Σε κλινικές δοκιμές, η ετεξιλική δαβιγατράνη συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας. Αυξημένος κίνδυνος φάνηκε στους ηλικιωμένους ( $\geq 75$  ετών) για το δοσολογικό σχήμα 150 mg δύο φορές την ημέρα. Περαιτέρω παράγοντες κινδύνου (βλ. επίσης πίνακα 4) περιλαμβάνουν συγχορηγούμενη 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 $\geq 75$ ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος της δαβιγατράνης	Μείζονες: <ul style="list-style-type: none"> <li>Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς (30-50 ml/min CrCL)</li> <li>Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)</li> <li>Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και τικαγρελόρη, βλ. παράγραφο 4.5)</li> </ul> Ελάσσονες: <ul style="list-style-type: none"> <li>Χαμηλό σωματικό βάρος (&lt;50 kg) σε ενήλικες ασθενείς</li> </ul>
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη</li> <li>ΜΣΑΦ</li> <li>SSRIs ή SNRIs</li> <li>Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση</li> </ul>
Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none"> <li>Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότητας</li> <li>Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων</li> <li>Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα</li> <li>Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα</li> <li>Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση</li> </ul>

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

Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 απαιτεί προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου. Η ετεξιλική δαβιγατράνη 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, η ετεξιλική δαβιγατράνη 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 η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς P-gr) 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης*

Ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτουν την ετεξιλική δαβιγατράνη (βλ. επίσης 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 (ιδιαιρούσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδιαιρούσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη.

## *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 η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με τη δαβιγατράνη αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στη δαβιγατράνη με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως 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 διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε ετεξιλική δαβιγατράνη 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 έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Τα αντίστοιχα όρια για παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστά (βλέπε παράγραφο 5.1).

**Πίνακας 5: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν 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 εξετασθεί 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 ετεξιλική δαβιγατράνη και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές μεθόδους βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να χρειάζονται προσωρινή διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη κατά την καρδιομετατροπή. Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη (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 της δαβιγατράνης 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.

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

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

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

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

Η ετεξιλική δαβιγατράνη 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 δεν 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, η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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)	Η ετεξιλική δαβιγατράνη 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 <sup>2</sup> )	Η δαβιγατράνη 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/οσφουονωτιαία 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματομάτων.

#### Μετεγχειρητική φάση

Η αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη 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 την ετεξιλική δαβιγατράνη 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης δεν συνιστάται σε

αυτόν τον πληθυσμό. Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gr

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων της P-gr αναμένεται να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος της δαβιγατράνης και θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

#### Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως ετεξιλική δαβιγατράνη, δεν 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 K.

#### 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα, ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα και βαρφαρίνη, αντίστοιχα, μια αύξηση στο σχετικό κίνδυνο για τη δαβιγατράνη 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  $\geq 65$  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 EBΦΘ/ΠΕ φάσης III, καταγράφηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) στους ασθενείς που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη 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 την ετεξιλική δαβιγατράνη με εικονικό φάρμακο, η συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ήταν 0,1% για τους ασθενείς που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη και 0,2% για τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

#### Ασθενείς με ενεργό καρκίνο (EBΦΘ/ΠΕ, παιδιατρική ΦΘΕ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για ασθενείς με EBΦΘ/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

Η ετεξιλική δαβιγατράνη 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 δαβιγατράνης.

Εάν δεν υπάρξει εξειδικευμένη οδηγία, στενή κλινική επιτήρηση (αναζητώντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) απαιτείται όταν η δαβιγατράνη 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 της δαβιγατράνης AUC <sub>0-∞</sub> , και C <sub>max</sub> 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.
Δρονηδαρόνη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη και η δρονηδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές δαβιγατράνης AUC <sub>0-∞</sub> και C <sub>max</sub> αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400 mg δρονηδαρόνης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gr γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση της δαβιγατράνης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
Τακρόλιμους	Έχει βρεθεί ότι το τακρόλιμους έχει <i>in vitro</i> παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με τακρόλιμους. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (εβερόλιμους) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gr από το τακρόλιμους είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gr αναστολείς.
<i>Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</i>	

Βεραπαμίλη	<p>Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη (150 mg) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C<sub>max</sub> και η AUC της δαβιγατράνης 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 δαβιγατράνη παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μία ώρα πριν την πρόσληψη της ετεξιλικής δαβιγατράνης (αύξηση της C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> κατά περίπου 1,9 φορές και της AUC κατά περίπου 1,7 φορές) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C<sub>max</sub> 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 την ετεξιλική δαβιγατράνη (αύξηση της C<sub>max</sub> κατά περίπου 1,1 φορές και της AUC κατά περίπου 1,2 φορές). Αυτό εξηγείται από την ολοκληρωμένη απορρόφηση της δαβιγατράνης μετά από 2 ώρες.</p>
------------	--

Αμιωδαρόνη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη 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 $C_{max}$ της δαβιγατράνης 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).
Κινιδίνη	Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές AUC <sub>τ,ss</sub> και C <sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κλαριθρομυκίνη	Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί ετεξιλική δαβιγατράνη σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 1,19 φορές και της C <sub>max</sub> κατά περίπου 1,15 φορές.
Τικαγρελόρη	<p>Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg τικαγρελόρης, η AUC και η C<sub>max</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις τικαγρελόρης 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στη δαβιγατράνη είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C<sub>max</sub> και την AUC, αντίστοιχα.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg τικαγρελόρης και 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την AUC<sub>τ,ss</sub> και της C<sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης μειώθηκε κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγούμενη μόνη της. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg τικαγρελόρης χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της AUC<sub>τ,ss</sub> και της C<sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγούμενη μόνη της. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη της τικαγρελόρης με δόση εφόδου.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg τικαγρελόρης δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης αύξησε την προσαρμοσμένη AUC<sub>τ,ss</sub> και τη C<sub>max,ss</sub> 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγούμενη μόνη της.</p>

Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gr αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.
<u>Επαγωγείς της P-gr</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.</i>	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Υπερικόν το διάτρητον), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης. Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο της δαβιγατράνης και της συνολικής έκθεσης κατά 65,5% και 67% αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στη δαβιγατράνη 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>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
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 την ετεξιλική δαβιγατράνη.
<u>Υπόστρωμα της P-gr</u>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στη δαβιγατράνη.

#### 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 την ετεξιλική δαβιγατράνη: αντιπηκτικά όπως Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) και παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινόξη, δεσιρουδίνη), 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, πρασουργέλη, τικαγρελόρη, δεξτράνη και σουλφινπυραζόνη (βλέπε 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 την ετεξιλική δαβιγατράνη 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 την ετεξιλική δαβιγατράνη 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 κολπική 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 ετεξιλική δαβιγατράνη. Με χρόνια χρήση στη μελέτη RE-LY, τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50% και στην ετεξιλική δαβιγατράνη και στη βαρφαρίνη.
Κλοπιδογρέλη	Σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 $C_{max,ss}$ της δαβιγατράνης και οι μετρήσεις πηκτικότητας για την επίδραση της δαβιγατράνης ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα 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 $C_{max,ss}$ της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά 30-40% (βλ. παράγραφο 4.4).
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 δαβιγατράνη ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ό,τι αυτή μετά τη χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης (μονή δόση των 220 mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση ετεξιλικής δαβιγατράνης με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη, και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με δαβιγατράνη δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

**Πίνακας 10: Άλλες αλληλεπιδράσεις**

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

Αλληλεπιδράσεις συνδεδεμένες με την ετεξιλική δαβιγατράνη και το μεταβολικό προφίλ της δαβιγατράνης

Η ετεξιλική δαβιγατράνη και η δαβιγατράνη δεν 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 τη δαβιγατράνη.



## 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 ετεξιλική δαβιγατράνη.

#### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

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

#### Θηλασμός

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

#### 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 ποικιλότητας στα νεογνά. Στην προ- και μετά-γεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση στην εμβρυική 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**

Η ετεξιλική δαβιγατράνη έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ετεξιλική δαβιγατράνη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές συνολικά σε περίπου 64.000 ασθενείς· από αυτούς, περίπου 35.000 ασθενείς έλαβαν αγωγή με την ετεξιλική δαβιγατράνη.

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 εμφανίστηκαν σε περίπου 16,6% των ασθενών 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 γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 11: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

	Συχνότητα	
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος/ Προτιμώμενος όρος	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή	Θεραπεία της ΕΒΦΘ/ΠΕ και Πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
Αναιμία	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αιματοκρίτης μειωμένος	Σπάνιες	Μη γνωστές
Ουδετεροπενία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>		
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 γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Όχι συχνές	Σπάνιες
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		
Αιμάτωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>		
Επίσταξη	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		
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
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>		
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 γνωστές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
Αιμορραγία δέρματος	Συχνές	Συχνές
Αλωπεκία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
Αίμαρθρο	Σπάνιες	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Συχνές	Συχνές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες	Σπάνιες
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>		
Αιμορραγικός τραυματισμός	Σπάνιες	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες	Σπάνιες

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Αιμορραγικές αντιδράσεις

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 τον 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 την ετεξιλική δαβιγατράνη 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 την ετεξιλική δαβιγατράνη. 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 τη δαβιγατράνη, 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 κολπική μαρμαρυγή.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα	Ετεξιλική δαβιγατράνη 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%)

Ατομα τυχαιοποιημένα σε ετεξιλική δαβιγατράνη 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης είχαν επίσης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό συνολικής αιμορραγίας. Ατομα τυχαιοποιημένα σε 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). Ατομα τυχαιοποιημένα σε 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης 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  $\geq 75$  ετών.

Το κλινικό όφελος της δαβιγατράνης 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 δαβιγατράνη οφείλεται στη γαστρεντερική αιμορραγία, συνήθως εμφανίζεται μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.

*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**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 ετεξιλική δαβιγατράνη. 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 ετεξιλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη.

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

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη.

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

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης. 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 την ετεξιλική δαβιγατράνη. Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

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 την ετεξιλική δαβιγατράνη 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 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 γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).



**Πίνακας 16: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

Ασπартική 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 γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Μη γνωστές
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Μη γνωστές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Μη γνωστές

#### Αιμορραγικές αντιδράσεις

Σε δύο δοκιμές φάσης III για την ένδειξη θεραπεία της ΦΘΕ και 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, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις της ετεξιλικής δαβιγατράνης πέραν των συνιστωμένων, εκθέτουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν να προσδιορισθεί 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 δαβιγατράνης (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 ετεξιλική δαβιγατράνη. Εφόσον η δαβιγατράνη αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, η δαβιγατράνη 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 την ετεξιλική δαβιγατράνη 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 αμύοσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

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

Τα συμπτκνώματα 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 της δαβιγατράνης 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 συμπτκνωμάτων των παραγόντων πήξης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ερμηνεία αυτών των δοκιμασιών. Επίσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη χορήγηση συμπτκνωμάτων 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

Η ετεξιλική δαβιγατράνη είναι ένα μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν επιδεικνύει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά από του στόματος χορήγηση, η ετεξιλική δαβιγατράνη απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε δαβιγατράνη μέσω υδρόλυσης καταλυόμενης από εστεράση στο πλάσμα και το ήπαρ. Η δαβιγατράνη 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. Η δαβιγατράνη 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 της δαβιγατράνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και της ετεξιλικής δαβιγατράνης μετά την από του στόματος χορήγηση σε διάφορα μοντέλα θρόμβωσης σε ζώα.

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος της δαβιγατράνης και στο βαθμό της αντιπηκτικής δράσης με βάση τις μελέτες φάσης II. Η δαβιγατράνη 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 της δαβιγατράνης η οποία μπορεί να συγκριθεί με τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαβιγατράνης. Όταν η βαθμονομημένη δοκιμασία dTT έχει ως αποτέλεσμα μια συγκέντρωση της δαβιγατράνης 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 τη δαβιγατράνη. Ωστόσο, η δοκιμασία aPTT έχει περιορισμένη ευαισθησία και δεν είναι ικατάλληλη για ακριβή ποσοτικοποίηση της αντιπηκτικής δράσης, ειδικά σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαβιγατράνης. Αν και, υψηλές τιμές aPTT θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, μία υψηλή τιμή aPTT υποδεικνύει ότι υπάρχει αντιπηκτική δράση.

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα δαβιγατράνης και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, δηλ. υπέρβαση της 90ής ποσοστιαίας τιμής των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης της δαβιγατράνης (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 της δαβιγατράνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση, που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 150 mg ετεξλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα, ήταν 175 ng/ml, με εύρος 117-275 ng/ml (25<sup>ο</sup>-75<sup>ο</sup> ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης της δαβιγατράνης, που μετρήθηκε στο χαμηλότερο σημείο το πρωί, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg δαβιγατράνης το βράδυ), ήταν κατά μέσο όρο 91,0 ng/ml, με εύρος 61,0-143 ng/ml (25<sup>ο</sup>-75<sup>ο</sup> ποσοστιαίο εύρος).

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

- η 90<sup>η</sup> ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης 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<sup>η</sup> 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<sup>η</sup> 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 ετεξλικής δαβιγατράνης 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 δαβιγατράνη το βράδυ), ήταν 59,7 ng/ml, με εύρος 38,6-94,5 ng/ml (25<sup>ο</sup>-75<sup>ο</sup> ποσοστιαίο εύρος). Για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) με 150 mg ετεξλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα,

- η 90<sup>η</sup> εκατοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης 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<sup>η</sup> εκατοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 74 δευτερόλεπτα,
- η 90<sup>η</sup> 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

ετεξλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *Εθνική προέλευση*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικές 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 της ετεξλικής δαβιγατράνης προέρχονται από τη μελέτη RE-LY (τυχαιοποιημένη αξιολόγηση της μακροχρόνιας αντιπηκτικής θεραπείας) μια πολυκεντρική, πολύ-εθνική, τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη δύο τυφλών δόσεων της ετεξλικής δαβιγατράνης (110 mg και 150 mg δύο φορές την ημέρα) σε σύγκριση με ανοικτής ετικέτας βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή. Ο κύριος σκοπός σε αυτή τη μελέτη ήταν να αξιολογήσει εάν η ετεξλική δαβιγατράνη ήταν μη-κατώτερη 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 CHADS<sub>2</sub> 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 η ετεξλική δαβιγατράνη, 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 κολπική 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 την ετεξλική δαβιγατράνη 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 της ετεξλικής δαβιγατράνης 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.**

	Ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα	Ετεξλική δαβιγατράνη 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.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαίοποιημένοι 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.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαίοποιημένοι 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	
<b>Αγγειακή θνησιμότητα</b>			
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 πρωτεύον 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	Ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
<b>Ηλικία (έτη)</b>		
<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)
<b>CrCL(ml/min)</b>		
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 δαβιγατράνη 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 την ετεξλική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση των θεραπευτικών επιδράσεων με τις υποομάδες της νεφρικής λειτουργίας και της βαθμολογίας CHADS<sub>2</sub>.

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

Τελικό σημείο	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Ετεξιλική δαβιγατράνη 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 δαβιγατράνη 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 ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 ετεξιλικής δαβιγατράνης τυχαία καταναμεημένοι 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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.

#### *Λεδομένα 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 ετεξιλική δαβιγατράνη σε πραγματικές συνθήκες. Η μελέτη συμπεριέλαβε 4.859 ασθενείς που λάμβαναν ετεξιλική δαβιγατράνη (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 CHADS<sub>2</sub> 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), η ετεξιλική δαβιγατράνη (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 την ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 δαβιγατράνης και 318 υποβλήθηκαν σε κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής υπό χωρίς διακοπή βαρφαρίνη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία (TEE) πριν την κατάλυση με καθετήρα. Η κύρια έκβαση (τεκμηριωμένη μείζον αιμορραγία σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH) παρατηρήθηκε σε 5 (1,6%) ασθενείς στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης, 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 η ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη (110 mg ή 150 mg δύο φορές ημερησίως) συν κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη (ανταγωνιστής του P2Y12) έναντι της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (προσαρμοσμένη αναλόγως ενός INR 2,0-3,0) συν κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως, διπλή θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 ετεξιλική δαβιγατράνη από ό,τι στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 14 επεισόδια (1,4%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη είχαν χαμηλότερα ποσοστά ενδοκρανιακής αιμορραγίας από την αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 3 επεισόδια (0,3%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη και της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη.

Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι η διπλή θεραπεία, με ετεξιλική δαβιγατράνη και έναν ανταγωνιστή του P2Y<sub>12</sub>, 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 την ετεξιλική δαβιγατράνη (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 η ετεξιλική δαβιγατράνη 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-COVERII μελέτες, συνολικά 5.153 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 5.107 έλαβαν θεραπεία.

Η διάρκεια της θεραπείας με σταθερή δόση της δαβιγατράνης 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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**

	Ετεξλική δαβιγατράνη 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, διπλές-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 ετεξιλικής δαβιγατράνης (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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς ανάγκη για παρακολούθηση.

Η RE-SONATE έδειξε ότι η ετεξιλική δαβιγατράνη ήταν ανώτερη 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης διατηρήθηκε. Δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση αναπήδησης. Στο τέλος της παρακολούθησης τα ΦΘΕ συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 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.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 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 την ετεξλική δαβιγατράνη 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 την ετεξλική δαβιγατράνη σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Στους πρόσφατα μετεγχειρητικούς ασθενείς, σημαντική αιμορραγία εκδηλώθηκε κυρίως ως αιμορραγική περικαρδιακή συλλογή, ειδικά σε ασθενείς που ξεκίνησαν νωρίς την ετεξλική δαβιγατράνη (δηλαδή την 3<sup>η</sup> 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 την ετεξλική δαβιγατράνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ένδειξη της πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM (βλέπε 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 της ετεξλικής δαβιγατράνης 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 επισημάνσης, 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) της ετεξλικής δαβιγατράνης (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 ετεξλική δαβιγατράνη 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 θνησιμότητα ΦΘΕ). Η αντίστοιχη διαφορά συχνότητας κατέδειξε τη μη κατωτερότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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, θρησκεία και παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, οι αναλογίες των ασθενών που πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης και 2 ασθενείς (2,2%) στην ομάδα του SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Τριάντα οκτώ ασθενείς (21,6%) στο σκέλος της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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) της ετεξιλικής δαβιγατράνης μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν 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 από του στόματος χορήγηση, η ετεξιλική δαβιγατράνη μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε δαβιγατράνη, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου ετεξιλική δαβιγατράνη με υδρόλυση καταλυόμενη από εστεράση στη δραστική μορφή δαβιγατράνης αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της δαβιγατράνης μετά από του στόματος χορήγηση ετεξιλικής δαβιγατράνης ήταν περίπου 6,5%.

Μετά από του στόματος χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ της δαβιγατράνης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης, 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 της δαβιγατράνης είναι ταχεία με μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος οι οποίες επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης 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 της ετεξιλικής δαβιγατράνης (βλ. παράγραφο 4.2).

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός και η απέκκριση της δαβιγατράνης μελετήθηκαν μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένης δαβιγατράνης σε υγιή άρρενα άτομα. Μετά από μία ενδοφλέβια δόση, η ραδιενέργεια που προερχόταν από τη δαβιγατράνη 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. Η δαβιγατράνη υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλγλυκουρονίδια. Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλγλυκουρονίδιο, το καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 10% της συνολικής δαβιγατράνης στο πλάσμα. Ίχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με αναλυτικές μεθόδους υψηλής ευαισθησίας. Η δαβιγατράνη αποβάλλεται



κυρίως αμετάβλητο στα ούρα, σε ρυθμό περίπου 100 ml/min που αντιστοιχεί στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

### Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της δαβιγατράνης 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 δαβιγατράνη μετά την από του στόματος χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης είναι περίπου 2,7 φορές υψηλότερη σε ενήλικες εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min) από ότι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ένα μικρό αριθμό ενήλικων εθελοντών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCL 10-30 ml/min), η έκθεση (AUC) στη δαβιγατράνη ήταν περίπου 6 φορές υψηλότερη και ο χρόνος ημιζωής περίπου 2 φορές μεγαλύτερος από ότι παρατηρήθηκε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

**Πίνακας 25: Χρόνος ημιζωής της συνολικής δαβιγατράνης 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 στη δαβιγατράνη (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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 της δαβιγατράνης με αιμοδιύλιση διερευνήθηκε σε 7 ενήλικες ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κολπική 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 δε απομάκρυνση του 50% έως 60% των ελεύθερων ή ολικών συγκεντρώσεων δαβιγατράνης, 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 της δαβιγατράνης 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 της δαβιγατράνης 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 της δαβιγατράνης 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 στη δαβιγατράνη ανάλογα με την ηλικία επιβεβαιώθηκε στη μελέτη RE-LY με την κατώτερη συγκέντρωση κατά 31% περίπου υψηλότερη για άτομα  $\geq 75$  ετών και κατά περίπου 22% χαμηλότερο κατώτερο επίπεδο για άτομα <65 έτη σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν διαπιστώθηκε καμία μεταβολή στην έκθεση στη δαβιγατράνη σε 12 ενήλικα άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh B) σε σύγκριση με 12 μάρτυρες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Σωματικό βάρος

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης 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  $\geq 50$  kg και <100 kg χωρίς να εντοπιστεί σαφής διαφορά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα διαθέσιμα για ενήλικες ασθενείς <50 kg.

#### Φύλο

Στην κοιλική 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 της δαβιγατράνης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σύμφωνα με τον καθορισμένο από το πρωτόκολλο δολογικό 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 γονοτοξικότητας.

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

Μία επίδραση στη γονιμότητα του θήλεος παρατηρήθηκε με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης των προεμφυτευτικών απωλειών στα 70 mg/kg (5πλάσια του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς). Σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (5 έως 10πλάσιες του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς), παρατηρήθηκαν μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου και τη βιωσιμότητα παράλληλα με αύξηση των εμβρυικών 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 ότι 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 της δαβιγατράνης 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 της δαβιγατράνης έως τις μέγιστες δόσεις των 200 mg/kg.

Η δαβιγατράνη, το δραστικό τμήμα της ετεξιλικής δαβιγατράνης ως μεσυλική, 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**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Χάρτινες συσκευασίες που περιέχουν 1 x 10, 3 x 10 ή 6 x 10 σκληρά καψάκια σε διάτρητες Aluminium/OPA-ALU-PVC κυψέλες.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 1 x 60 σκληρών καψάκιων (180 σκληρά καψάκια) σε διάτρητες Aluminium/OPA-ALU-PVC κυψέλες.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 1 x 50 σκληρών καψάκιων (100 σκληρά καψάκια) σε διάτρητες Aluminium/OPA-ALU-PVC κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Όταν βγάζετε τα καψάκια DAXIREM από τη συσκευασία κυψέλης, παρακαλείσθε 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 δεν θα πρέπει να πιέζονται μέσα από το φύλλο της κυψέλης.
- Το φύλλο της κυψέλης θα πρέπει να ανοίγεται μόνο όταν χρειασθεί να ληφθεί ένα σκληρό καψάκιο.

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21ο χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

