

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Win Medica 75 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (ως μεσυλική).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Καψάκια με ροζ, αδιαφανές κέλυφος και σώμα μεγέθους «2» που περιέχουν μείγμα σύμπηκτων τρυγικού οξέος και κόκκου που περιέχει ετεξιλική δαβιγατράνη και έκδοχα. Τα καψάκια είναι εντυπωμένα με το "E100".

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρωτογενής πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος.

Θεραπεία των ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 8 ετών έως και κάτω των 18 ετών.

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Τα καψάκια Dabigatran etexilate Win Medica μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρά.

Η δόση που αναφέρεται στον αντίστοιχο δοσολογικό πίνακα μιας μορφής πρέπει να συνταγογραφείται για την ηλικία και το βάρος του παιδιού.

#### Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

Οι συνιστώμενες δόσεις της ετεξιλικής δαβιγατράνης και η διάρκεια της θεραπείας για την πρωτογενή πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις και διάρκεια της θεραπείας για την πρωτογενή πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο**

	Έναρξη της θεραπείας κατά την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης 1-4 ώρες μετά το πέρας της χειρουργικής επέμβασης	Δόση συντήρησης που ξεκινά την πρώτη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση	Διάρκεια της δόσης συντήρησης
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος	ένα καψάκιο των 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη	220 mg ετεξιλική δαβιγατράνη μία φορά την ημέρα χορηγούμενη ως 2 καψάκια των 110 mg	10 ημέρες
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου			28-35 ημέρες
<b>Συνιστάται μείωση της δόσης</b>			
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης, CrCL 30-50 ml/min)	ένα καψάκιο των 75 mg ετεξιλική δαβιγατράνη	150 mg ετεξιλική δαβιγατράνη μία φορά την ημέρα χορηγούμενη ως 2 καψάκια των 75 mg	10 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος) ή 28-35 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου)
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη*, αμιωδαρόνη, κινιδίνη			
Ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω			

\* Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη, βλ. Ειδικοί πληθυσμοί

Και για τις δύο παραπάνω περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων, εάν δεν διασφαλίζεται η αιμόσταση, η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει. Αν η αγωγή δεν ξεκινήσει την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, τότε η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα.

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 συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

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

#### *Παράλειψη δόσης*

Συνιστάται η συνέχιση με τις εναπομένουσες ημερήσιες δόσεις της ετεξλική δαβιγατράνη την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας.

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

#### *Διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης*

Η θεραπεία με ετεξλική 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 ετεξλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:  
Συνιστάται να αναμένετε 24 ώρες μετά την τελευταία δόση πριν αλλάξετε αγωγή από ετεξλική δαβιγατράνη σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξλική δαβιγατράνη:  
Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η ετεξλική 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).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Η αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/min), συνιστάται μείωση της δόσης (βλέπε πίνακα 1 παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 5.1).

##### Ταυτόχρονη χρήση της ετεξλικής δαβιγατράνης με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί όπως υποδεικνύεται στον πίνακα 1 (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση η ετεξλική δαβιγατράνη και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης της ετεξλικής δαβιγατράνης σε 75 mg την ημέρα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

##### Ηλικιωμένοι

Για ηλικιωμένους ασθενείς >75 ετών, συνιστάται μείωση της δόσης (βλέπε πίνακα 1 παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 5.1).

### Σωματικό βάρος

Υπάρχει πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σωματικό βάρος <50 kg ή >110 kg στη συνιστώμενη δοσολογία. Λαμβανομένων υπ' όψιν των διαθέσιμων κλινικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2), αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Φύλο

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης της ΦΘΕ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος.

### **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 2. 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 2: 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 [kg]	>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 ή δύο καψάκια των 75 mg									
	21 έως <26	Ενα καψάκιο των 110 mg									
	16 έως <21										
	13 έως <16										
11 έως <13	Ενα καψάκιο των 75 mg	Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.									

 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 2.

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

#### Διάρκεια χρήσης

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

#### Παράλειψη δόσης

Μια δόση 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 πριν 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 της διεθνής ομαλοποιημένης σχέσης (INR), το INR θα αντανάκλα 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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολυνθεί η μεταφορά στο στομάχι. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να μην ανοίγουν το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

### **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

- Συγχορηγούμενη 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, ριβαροξαβάνη, απιξαμπάνη κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2), όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-grp: συστηματικός χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδαρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1)

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Κίνδυνος αιμορραγίας

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. 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. Το Dabigatran etexilate Win Medica δεν προορίζεται για χρήση ως kit. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη. Για ενήλικες ασθενείς, πρόσφατο ολικό αίμα ή πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, πυκνό σκεύασμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), πυκνά σκεύασματα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων είναι άλλες δυνατές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας αυξάνεται από τη χρήση αναστολέων της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

##### Παράγοντες κινδύνου

Ο πίνακας 3 συνοψίζει παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

##### **Πίνακας 3: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.**

Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία $\geq 75$ ετών
---	-----------------------



<p>Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος της δαβιγατράνης</p>	<p><u>Μείζονες:</u></p> <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> <p><u>Ελάσσονες:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χαμηλό σωματικό βάρος (&lt;50 kg) σε ενήλικες ασθενείς</li> </ul>
<p>Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)</p>	<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>
<p>Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας</p>	<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</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 3 παραπάνω). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς P-gp) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

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

#### *Διακοπή 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 (ιδιουσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδιουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοδιύλιση 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διεθνής ομαλοποιημένη σχέση (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 4 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 4: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.**

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης	Ουδός
dTT [ng/mL]	> 67
ECT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	Δεν υπάρχουν δεδομένα
aPTT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	> 1,3
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.

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 αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη.

Η θεραπεία αναστροφής με δαβιγατράνη εκθέτει τους ασθενείς στο θρομβωτικό κίνδυνο της υποκειμένης 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 5 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις.

**Πίνακας 5: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για ενήλικες ασθενείς.**

Νεφρική λειτουργία (CrCL σε ml/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μείζονα χειρουργική 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

Οι κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον πίνακα 6.

**Πίνακας 6: 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/επισκληρίδιο αναισθησία/οσφυονωτιαία 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 ετεξλικής δαβιγατράνης. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματομάτων.

Μετεγχειρητική φάση

Η αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξαναρχίσει 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 3), 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.

#### Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου. Ως εκ τούτου η αγωγή δεν συνιστάται.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα >2 της Ανώτερης Φυσιολογικής Τιμής (ΑΦΤ) αποκλείστηκαν από τις κύριες 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-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων της P-gp 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.

#### Ασθενείς με ενεργό καρκίνο (παιδιατρική ΦΘΕ)

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.

#### Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά κάψουλα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **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 7) 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 7: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<i>Αναστολείς P-gr</i>	
<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.
Δρονεδαρόνη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη και η δρονεδαρόνη 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 δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> , μπορεί να αναμένεται παρόμοια επίδραση όπως με την κετοκοναζόλη
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση 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 δεδομένα 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	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).  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

	<p>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	<p>Όταν το Dabigatran etexilate Win Medica 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<sub>max</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα.</p> <p>Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
Κινιδίνη	<p>Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. 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).</p>
Κλαριθρομυκίνη	<p>Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με 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</p>
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 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>

	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.
Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gr αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το Dabigatran etexilate Win Medica συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.
<i>Επαγωγείς της P-gr</i>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.</i>	
π.χ. ριφαμικίνη, βαλσαμόχορτο ( <i>Hypericum perforatum</i> ), καρβαμαζεπίνη ή φαινοτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης.  Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμικίνη 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 ριφαμικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.
<i>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</i>	
<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 το Dabigatran etexilate Win Medica.
<i>Υπόστρωμα της P-gr</i>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν το Dabigatran etexilate Win Medica 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, ριβαροξαβάνη ή άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3) και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα όπως, ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη, δεξτράνη και σουλφινπυραζόνη (βλέπε 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 8: 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 σε μια κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ που σύγκρινε τη δαβιγατράνη με τη βαρφαρίνη για τη πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (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 δοκιμές σχετιζόμενες με δαβιγατράνη δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

### Άλλες αλληλεπιδράσεις

## Πίνακας 9: Άλλες αλληλεπιδράσεις

<u>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)</u>	
SSRIs, SNRIs	Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε όλες τις ομάδες θεραπείας μιας κλινικής δοκιμής φάσης III που σύγκρινε τη δαβιγατράνη με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (RE-LY).
<u>Ουσίες που επηρεάζουν το γαστρικό pH</u>	
Παντοπραζόλη	Όταν το Dabigatran etexilate Win Medica συγχρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην AUC της δαβιγατράνης περίπου 30%. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχρηγήθηκαν με Dabigatran etexilate Win Medica σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση τη αποτελεσματικότητας του Dabigatran etexilate Win Medica.
Ρανιτιδίνη	Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με Dabigatran etexilate Win Medica 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 κύηση κατά τη διάρκεια της αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη.

#### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε έγκυες γυναίκες.

Οι μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το Dabigatran etexilate Win Medica δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης 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 Dabigatran etexilate Win Medica.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα 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 αντιστοιχεί σε 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 εμβρύου και στη βιωσιμότητα του εμβρύου μαζί με μια αύξηση της ποικιλότητας στα έμβρυα. 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 δεν 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.

Σε ενεργά ελεγχόμενες δοκιμές πρόληψης Φλεβικών Θρομβοεμβολικών επεισοδίων 6.684 ασθενείς έλαβαν 150 mg ή 220 mg ετεξιλική δαβιγατράνη την ημέρα.

Τα πιο συνήθη συμβάντα που αναφέρθηκαν ήταν οι αιμορραγίες οι οποίες εμφανίσθηκαν σε περίπου 14% των ασθενών: η συχνότητα των μείζονων αιμορραγιών (συμπεριλαμβανομένων των αιμορραγιών του τραύματος) είναι μικρότερη από 2%.

Παρόλο που στις κλινικές μελέτες ήταν σπάνιες 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 10 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης συνθήκης: 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 10: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Συχνές
Αναιμία	Όχι συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Σπάνιες
Ουδετεροπενία	Μη γνωστές
Ακοκκιοκυτταραιμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία σε φάρμακο	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες
Αγγειοοίδημα	Σπάνιες
Κνίδωση	Σπάνιες
Εξάνθημα	Σπάνιες
Κνησμός	Σπάνιες
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία τραύματος	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	Όχι συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Όχι συχνές
Διάρροια	Όχι συχνές
Ναυτία	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Σπάνιες
Γαστροοισοφαγίτιδα	Σπάνιες
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Σπάνιες
Κοιλιακό άλγος	Σπάνιες
Δυσπεψία	Σπάνιες
Δυσφαγία	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Συχνές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Όχι συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Όχι συχνές
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	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες
Αιματηρό έκκριμα	Σπάνιες
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Μετεγχειρητικό αιμάτωμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία μετά από επέμβαση	Όχι συχνές
Μετεγχειρητικό έκκριμα	Όχι συχνές
Έκκριση από τραύμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες
Μετεγχειρητική αναιμία	Σπάνιες
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	
Παροχέτευση τραύματος	Σπάνιες
Παροχέτευση μετά από θεραπευτικό χειρισμό	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 σοβαρότητα (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, ουροποιογεννητικές) 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 διαμερίσματος 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 ιδαρουσιζουμάμπη, διατίθεται σε περίπτωση ανεξέλεγκτης αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.9).

Ο πίνακας 11 δείχνει τον αριθμό (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία κατά τη διάρκεια της αγωγής για την ένδειξη πρωτοπαθής πρόληψη Φλεβικών Θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος στις δύο πιλοτικές κλινικές μελέτες, ανάλογα με τη δόση.

**Πίνακας 11: Αριθμός (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg N (%)	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg N (%)	Ενοξαπαρίνη N (%)
Άτομα που έλαβαν αγωγή	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Μείζονες αιμορραγίες	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Οποιοσδήποτε αιμορραγίες	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Ακοκκιοκυτταραιμία 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 ακοκκιοκυτταραιμία 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 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 ετεξιλική δαβιγατράνη για ΦΘΕ και για πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

*Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών*

Ο Πίνακας 12 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 συνθήκης : 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 12: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

	Συχνότητα

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

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: +30 21 32040380/337  
Φαξ: +30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22608607  
Φαξ: + 357 22608669  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## 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. διύλιση έχουν ξεκινήσει.

Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη. Εφόσον η δαβιγατράνη απεκκρίνεται 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 υπόψη η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

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

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

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

#### Μηχανισμός δράσης

Η ετεξιλική δαβιγατράνη είναι ένα μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν επιδεικνύει καμία φαρμακολογική δραστικότητα. 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 ιώδες 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 ιώδες και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες σε ζώα *in vivo* και *ex vivo* έχουν επιδείξει αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα και αντιπηκτική δραστικότητα 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 4) θεωρείται ότι σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

#### *Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο*

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος της δαβιγατράνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση (μετά την ημέρα 3), που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης, ήταν 70,8 ng/ml, με εύρος 35,2-162 ng/ml (25<sup>ο</sup>-75<sup>ο</sup> ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης της

δαβιγατράνης, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 24 ώρες μετά από μια δόση 220 mg δαβιγατράνης), ήταν κατά μέσο όρο 22,0 ng/ml, με εύρος 13,0-35,7 ng/ml (25ο-75ο ποσοστιαίο εύρος).

Σε μια ειδική μελέτη αποκλειστικά σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης, CrCL 30-50 ml/min) που έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg εφάπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτατης συγκέντρωσης (trough) της δαβιγατράνης, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων, ήταν κατά μέσο όρο 47,5 ng/ml, με εύρος από 29,6-72,2 ng/ml (25ο-75ο ποσοστιαίο εύρος).

Σε ασθενείς υπό αγωγή για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος με 220 mg ετεξιλική δαβιγατράνη μία φορά ημερησίως,

- η 90η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα ήταν 67 ng/ml, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9),
- η 90η ποσοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 51 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

Το ECT δε μετρήθηκε σε ασθενείς υπό αγωγή για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος με 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης μία φορά ημερησίως.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *Εθνική προέλευση*

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

#### *Κλινικές δοκιμές προφύλαξης ΦΘΕ μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής*

Σε 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες, παραλλήλων ομάδων, διπλές-τυφλές, δοκιμές επιβεβαίωσης δόσης, ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εκλεκτική μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση (μία ομάδα για επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος και μία για επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου) έλαβαν 75 mg ή 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη εντός 1-4 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενες από 150 ή 220 mg μία φορά ημερησίως κατόπιν, ενώ η αιμόσταση είχε διασφαλισθεί, ή ενοξαπαρίνη 40 mg κατά την ημέρα πριν τη χειρουργική επέμβαση και κατόπιν ημερησίως.

Στη δοκιμή RE-MODEL (αρθροπλαστική γόνατος) η θεραπεία διήρκησε για 6-10 ημέρες και στη δοκιμή RE-NOVATE (αρθροπλαστική ισχίου) για 28-35 ημέρες. Συνολικά έλαβαν θεραπεία 2.076 ασθενείς (γόνατο) και 3.494 (ισχίο), αντίστοιχα.

Η συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), της εγγύς και άπω Εν τω Βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής όπως αυτή διαγνώστηκε με προγραμματισμένη φλεβογραφία) και η θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας αποτέλεσαν το κύριο τελικό σημείο και για τις δύο μελέτες. Η συνολική μείζονα Φλεβική Θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της εγγύς Εν τω Βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης, συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής όπως αυτή διαγνώστηκε με προγραμματισμένη φλεβογραφία) και η θνησιμότητα συσχετιζόμενη με τη Φλεβική Θρομβοεμβολή αποτέλεσε ένα δευτερεύον τελικό σημείο και θεωρείται ότι έχει καλύτερη κλινική σχέση.

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η αντιθρομβωτική επίδραση της ετεξιλικής δαβιγατράνης 220 mg και 150 mg ήταν στατιστικά μη κατώτερα από αυτή της ενοξαπαρίνης στη συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή και στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η σημειακή εκτίμηση για τη συχνότητα της Μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και η θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη Φλεβική Θρομβοεμβολή για τη δόση των 150 mg ήταν ελαφρώς χειρότερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 13).

Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με τη δόση των 220 mg όπου η σημειακή εκτίμηση για τη Μείζονα Φλεβική Θρομβοεμβολή ήταν ελαφρώς καλύτερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 13).

Οι κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε πληθυσμό ασθενών με μέση ηλικία >65 ετών.

Δεν υπήρχαν διαφορές στα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στις κλινικές μελέτες φάσης 3 μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Στον πληθυσμό ασθενών που μελετήθηκε στη RE-MODEL και στη RE-NOVATE (5.539 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή), 51% υπέφερε από συνοδό υπέρταση, 9% από συνοδό διαβήτη, 9% από συνοδό στεφανιαία νόσο και 20% είχε ιστορικό φλεβικής ανεπάρκειας. Καμία από αυτές τις νόσους δεν είχε αντίκτυπο στις επιδράσεις της δαβιγατράνης στην πρόληψη της Φλεβικής Θρομβοεμβολής ή στις συχνότητες των αιμορραγιών.

Τα δεδομένα για τα τελικά σημεία της μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και θνησιμότητας σχετιζόμενης με Φλεβική Θρομβοεμβολή ήταν ομοιογενή σε σχέση με το κύριο τελικό σημείο για την αποτελεσματικότητα και απεικονίζονται στον πίνακα 13.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή και θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας απεικονίζονται στον πίνακα 14.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο τεκμηριωμένη μείζονα αιμορραγία απεικονίζονται στον πίνακα 15 κατωτέρω.

**Πίνακας 13: Ανάλυση μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και θνησιμότητας σχετιζόμενης με Φλεβική Θρομβοεμβολή κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE**

Δοκιμή	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
<b>RE-NOVATE (ισχίο)</b>			
N	909	888	917
Συχνότητες εμφάνισης (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0,78	1,09	
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
<b>RE-MODEL (γόνατο)</b>			
N	506	527	511
Συχνότητες εμφάνισης (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0,73	1,08	
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

**Πίνακας 14: Ανάλυση της συνολικής Φλεβικής Θρομβοεμβολής και της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE.**

Δοκιμή	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
<b>RE-NOVATE (ισχίο)</b>			
N	880	874	897
Συχνότητες εμφάνισης (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Λόγος κινδύνου έναντι της ενοξαπαρίνης	0,9	1,28	
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
<b>RE-MODEL (γόνατο)</b>			
N	503	526	512
Συχνότητες εμφάνισης (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Λόγος κινδύνου έναντι της ενοξαπαρίνης	0,97	1,07	
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

**Πίνακας 15: Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια από αγωγή μεμονωμένα στις μελέτες RE-MODEL και RE-NOVATE**

Δοκιμή	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40mg
<b>RE-NOVATE (ισχίο)</b>			
Ασθενείς υπό αγωγή N	1.146	1.163	1.154
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
<b>RE-MODEL (γόνατο)</b>			
Ασθενείς υπό αγωγή N	679	703	694
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

Μια μελέτη φάσης II εξέτασε την εξετιλική δαβιγατράνη και τη βαρφαρίνη σε συνολικά 252 ασθενείς με πρόσφατη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης με μηχανική βαλβίδα

καρδιάς (δηλαδή κατά την τρέχουσα 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 εξετιλική 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 εξετιλική δαβιγατράνη (δηλαδή την 3η ημέρα) μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας (βλ. παράγραφο 4.3).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Κλινικές δοκιμές προφύλαξης ΦΘΕ μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ετεξιλική δαβιγατράνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης ΦΘΕ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος (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 ετεξιλικής 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 επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με μια αναλογία 2:1 είτε σε μια κατάλληλη για την ηλικία μορφή (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξιλικής 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 ετεξιλική 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 πρωτεύον 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, κούρτης, 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, η οποία είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου ετεξιλική δαβιγατράνη με υδρόλυση καταλυόμενη από εστεράση στη

δραστική μορφή δαβιγατράνη αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της δαβιγατράνης μετά από του στόματος χορήγηση ετεξιλική δαβιγατράνη 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 την δόση.

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 υπερέρχει 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 16, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) στη δαβιγατράνη μετά την από του στόματος χορήγηση της ετεξλικής 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 ενηλίκων εθελοντών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCL 10-30 ml/min), η έκθεση (AUC) στη δαβιγατράνη ήταν περίπου 6 φορές υψηλότερη και ο χρόνος ημίσειας ζωής περίπου 2 φορές μεγαλύτερος από ότι παρατηρήθηκε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

### **Πίνακας 16: Χρόνος ημίσειας ζωής 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 ετεξλική 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 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.

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες φάσης I με ηλικιωμένα άτομα έδειξαν αύξηση από 40 έως 60% στην AUC και περισσότερο από 25% στη C<sub>max</sub> 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 ≥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 ≥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

Η έκθεση στη δραστική ουσία σε μελέτες πρωτογενούς πρόληψης Φλεβικής Θρομβοεμβολής ήταν περίπου 40% με 50% υψηλότερη σε γυναίκες ασθενείς και δε συνιστάται καμία ρύθμιση της δόσης.

### 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 δοσολογικό αλγόριθμο οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρείται στους ενήλικες με ΕΒΦΘ / ΠΕ. Με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των μελετών DIVERSITY και 1160.108, οι παρατηρούμενες εκθέσεις στο κατώτερο επίπεδο γεωμετρικού μέσου ήταν 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml και 99,1 ng/ml σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΦΘΕ ηλικίας 0 έως <2 ετών, 2 έως <12 ετών και 12 έως <18 ετών, αντίστοιχα.

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

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 μεθανοσουλφονικής ετεξιλικής δαβιγατράνης, παραμένει σταθερό σε συνθήκες φυσικού περιβάλλοντος.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Περιεχόμενο καψακίου

- Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
- Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
- Κροσποβιδόνη
- Σύμπηκτα τρυγικό οξύ
- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
- Μαννιτόλη
- Μαγνήσιο στεατικό
- Τάλκης

#### Κέλυφος καψακίου

- Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E-172)
- Τιτανίου διοξείδιο (E-171)
- Υπρομελλόζη

#### Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

- Κόμμεα λάκκας
- Προπυλενογλυκόλη
- Αμμωνίας πυκνής διάλυμα
- Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E-172)
- Καλίου υδροξείδιο

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλη: 2 χρόνια

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλη

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη

Κάθε κουτί περιέχει 10, 30 ή 60 σκληρά καψάκια σε διάτρητες, ανοιγόμενες κυψέλες από αργίλιο με ξηραντικό.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όταν βγάζετε τα καψάκια Dabigatran etexilate Win Medica 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.
- 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

**Win Medica A.E.**

Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35

152 38 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ.: +30 210 74 88 821

Fax: +30 210 74 88 827

email: [info@winmedica.gr](mailto:info@winmedica.gr)

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ

ΚΥΠΡΟΣ

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

ΕΛΛΑΔΑ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης :

ΚΥΠΡΟΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

ΕΛΛΑΔΑ

ΚΥΠΡΟΣ