

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (ως μεθανοσουλφονική).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Μέγεθος 2 (περίπου 18 mm), λευκό αδιαφανές κάλυμμα και λευκό αδιαφανές σώμα, σκληρό καψάκιο γεμάτη με σφαιρίδια λευκού έως κιτρινωπού χρώματος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρωτογενής πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE) σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή ολικής αντικατάστασης γόνατος.

Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία κάτω των 18 ετών.

Για τις κατάλληλες για την ηλικία μορφές δόσης, βλ. παράγραφο 4.2.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Ποσολογία

Τα καψάκια Dabigatran etexilate Leon Farma μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω που είναι σε θέση να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα. Η δόση που αναφέρεται στον σχετικό δοσολογικό πίνακα ενός σκευάσματος θα πρέπει να συνταγογραφείται με βάση το βάρος και την ηλικία του παιδιού.

Στην αγορά διατίθενται και άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω των 8 ετών:

- Άλλες φαρμακευτικές μορφές μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για τη χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως οι επικαλυμμένοι κόκκοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι σε θέση να καταπιεί μαλακή τροφή.
- Άλλες φαρμακευτικές μορφές, όπως η σκόνη και ο διαλύτης για πόσιμο διάλυμα, πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

#### *Πρωτογενής πρόληψη της VTE στην ορθοπεδική χειρουργική*

Οι συνιστώμενες δόσεις της ετεξιλικής δαβιγατράνης και η διάρκεια της θεραπείας για την πρωτογενή πρόληψη της VTE στην ορθοπεδική χειρουργική φαίνονται στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Συστάσεις δόσεων και διάρκεια θεραπείας για την πρωτογενή πρόληψη της VTE στην ορθοπεδική χειρουργική.**

	Έναρξη θεραπείας την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης 1- 4 ώρες μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής	Δόση συντήρησης που ξεκινά την πρώτη ημέρα μετά την επέμβαση	Διάρκεια της δόσης συντήρησης
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης	ένα καψάκιο 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης	220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης μία φορά ημερησίως λαμβανόμενα ως 2 καψάκια της 110 mg	10 ημέρες
Ασθενείς μετά από εκλεκτικό ισχίο χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης			28-35 ημέρες
Συνιστάται μείωση της δόσης			
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL 30- 50 ml/min)	ένα καψάκιο 75 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης	150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης μία φορά ημερησίως λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg	10 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος) ή 28-35 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου)
Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα Βεραπαμίλη*, αμιωδαρόνη, κινιδίνη			
Ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω			

\*Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη, βλ. πληθυσμοί.

Και για τις δύο χειρουργικές επεμβάσεις, εάν δεν διασφαλιστεί η αιμόσταση, η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει. Εάν η θεραπεία δεν ξεκινήσει την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, τότε η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα.

#### Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται με τον υπολογισμό της κάθαρσης κρεατινίνης (CrCL) πριν από την έναρξη της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη, ώστε να αποκλείονται οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. CrCL < 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).
- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να αξιολογείται όταν υπάρχει υποψία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. υποβολαιμία, αφυδάτωση και σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

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

#### Παραληφθείσα δόση

Συνιστάται να συνεχίσετε με τις υπόλοιπες ημερήσιες δόσεις της ετεξιλικής δαβιγατράνης την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας.

Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για να αναπληρωθούν οι ατομικές δόσεις που παραλείφθηκαν.

#### Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν εμφανίσουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Εναλλαγή

Θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

Συνιστάται να περιμένετε 24 ώρες μετά την τελευταία δόση πριν από τη μετάβαση από την ετεξιλική δαβιγατράνη σε ένα παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρεντερικά αντιπηκτικά στην ετεξιλική δαβιγατράνη:

Το παρεντερικό αντιπηκτικό θα πρέπει να διακοπεί και την ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0- 2 ώρες πριν από τη στιγμή που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας ή κατά τη στιγμή της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 ml/min) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

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

*Ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλ. αμιοδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη*

Η δοσολογία θα πρέπει να μειωθεί όπως υποδεικνύεται στον πίνακα 1 (βλ. επίσης τις παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση η ετεξιλική δαβιγατράνη και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ετεξιλικής δαβιγατράνης στα 75 mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

##### *Ηλικιωμένοι*

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

##### *Βάρος*

Υπάρχει πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 50 kg ή > 110 kg στη συνιστώμενη ποσολογία. Δεδομένων των διαθέσιμων κλινικών και κινητικών δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή (βλ. παράγραφο 5.2), αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

## Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς

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

Τα καψάκια ετεξιλικής δαβιγατράνης πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το μεσοδιάστημα χορήγησης της δόσης θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση των καψακίων ετεξιλικής δαβιγατράνης βασίζεται στο βάρος και την ηλικία του ασθενούς, όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία και το βάρος καθώς εξελίσσεται η θεραπεία.

Για συνδυασμούς βάρους και ηλικίας που δεν αναφέρονται στον πίνακα δοσολογίας δεν μπορεί να δοθεί σύσταση δοσολογίας.

## **Πίνακας 2: Εφάπαξ και συνολική ημερήσια δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης σε χιλιοστόγραμμα (mg) ανά βάρος σε χιλιόγραμμα (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς.**

Συνδυασμοί βάρους/ηλικίας		Ενιαία δόση σε mg	Συνολική ημερήσια δόση
Βάρος σε kg	Ηλικία σε έτη		
11 έως < 13	8 έως < 9	75	150
13 έως < 16	8 έως < 11	110	220
16 έως < 21	8 έως < 14	110	220
21 έως < 26	8 έως < 16	150	300
26 έως < 31	8 έως < 18	150	300
31 έως < 41	8 έως < 18	185	370
41 έως < 51	8 έως < 18	220	440
51 έως < 61	8 έως < 18	260	520
61 έως < 71	8 έως < 18	300	600
71 έως < 81	8 έως < 18	300	600
> 81	10 έως < 18	300	600

Ενιαίες δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων από ένα καψάκια:

300 mg: δύο καψάκια των 150 mg ή τέσσερα καψάκια των 75 mg

260 mg: ένα καψάκιο 110 mg συν ένα καψάκιο 150 mg ή ένα καψάκιο 110 mg συν δύο καψάκια 75 mg

220 mg: ως δύο καψάκια των 110 mg

185 mg: ως ένα καψάκιο 75 mg συν ένα καψάκιο 110 mg

150 mg: ως ένα καψάκιο 150 mg ή δύο καψάκια των 75 mg

## Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) θα πρέπει να εκτιμάται χρησιμοποιώντας τον τύπο Schwartz (η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κρεατινίνης πρέπει να ελέγχεται από το τοπικό εργαστήριο).

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR < 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς με  $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$  θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 2.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση και με ορισμένες συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές κ.λπ.).

#### Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

#### Παραληφθείσα δόση

Μια ξεχασμένη δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Από 6 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση και μετά, η ξεχασμένη δόση θα πρέπει να παραλείπεται.

Ποτέ δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για να αναπληρωθούν οι μεμονωμένες δόσεις που παραλείφθηκαν.

#### Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερώνονται να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν ο ασθενής εμφανίσει γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Εναλλαγή

Θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

Συνιστάται να περιμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση πριν από τη μετάβαση από την ετεξιλική δαβιγατράνη σε ένα παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρεντερικά αντιπηκτικά στην ετεξιλική δαβιγατράνη:

Το παρεντερικό αντιπηκτικό θα πρέπει να διακόπτεται και την ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινά 0-2 ώρες πριν από τη στιγμή που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας ή κατά τη στιγμή της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA):

Οι ασθενείς θα πρέπει να αρχίσουν την VKA 3 ημέρες πριν από τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

Επειδή η ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να επηρεάσει το Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR), το INR θα αντικατοπτρίζει καλύτερα την επίδραση της VKA μόνο μετά τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης για τουλάχιστον 2 ημέρες. Μέχρι τότε, οι τιμές του INR θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

VKA στην ετεξιλική δαβιγατράνη:

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

#### Μέθοδος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση από στόματος.

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να μην ανοίγουν το καψάκιο, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 5.2).

### 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
- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μείζονα αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχον ή πρόσφατο γαστρεντερικό έλκος, παρουσία κακοήθων νεοπλασιών με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη εγκεφαλική ή νωτιαία κάκωση, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, τη σπονδυλική στήλη ή το μάτι, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς ή πιθανούς κίρσους του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σημαντικές ενδοσπονδυλικές ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.
  - Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινόξη κ.λπ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη κ.λπ.) εκτός από ειδικές περιπτώσεις. Αυτές είναι η αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2), όταν η UFH χορηγείται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν η UFH χορηγείται κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει επιπτώσεις στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη θεραπεία με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς της P-gp: συστηματική 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

#### Αιμορραγικός κίνδυνος

Η ετεξλική 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 των αιμοπεταλίων. Αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή/και του αιματοκρίτη ή της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να οδηγεί σε αναζήτηση αιμορραγικού σημείου.

Για ενήλικες ασθενείς σε καταστάσεις απειλητικής για τη ζωή ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγκατράνης, είναι διαθέσιμος ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδιουσιζουμάμπη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδιουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη. Για ενήλικες ασθενείς, το φρέσκο ολικό αίμα ή το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, η συγκέντρωση παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένων ή μη ενεργοποιημένων), ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa ή τα συμπυκνώματα αιμοπεταλίων είναι άλλες πιθανές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Η χρήση αναστολέων συσσώρευσης αιμοπεταλίων, όπως η κλοπιδογρέλη και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), καθώς και η παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης αυξάνουν τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας.

#### Παράγοντες κινδύνου

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

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

	<b>Παράγοντας κινδύνου</b>
Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία $\geq 75$ ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα δαβιγατράνης στο πλάσμα	<p><u>Μείζων:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς (30- 50 ml/min CrCL)</li> <li>· Ισχυροί αναστολείς της P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)</li> <li>· Ήπιος έως μέτριος αναστολέας της P-gr συγχορήγηση φαρμάκων (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και τικαγρελόρη - βλ. παράγραφο 4.5)</li> </ul> <p><u>Ελάσσων:</u></p> <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>· ASA και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως η κλοπιδογρέλη</li> <li>· ΜΣΑΦ</li> <li>· SSRI ή SNRI</li> <li>· Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επηρεάσουν την αιμόσταση</li> </ul>
Ασθένειες/διαδικασίες με ειδικές αιμορραγικοί κίνδυνοι	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές της πήξης</li> <li>· Θρομβοπενία ή λειτουργικά ελαττώματα αιμοπεταλίων</li> <li>· Πρόσφατη βιοψία, σοβαρό τραύμα</li> <li>· Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα</li> <li>· Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση</li> </ul>

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ενήλικες ασθενείς < 50 kg (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξλικής 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 αντιμετώπιση του αιμορραγικού κινδύνου

Για τη διαχείριση των επιπλοκών αιμορραγίας, βλ. επίσης παράγραφο 4.9.

#### *Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου*

Η παρουσία βλαβών, παθήσεων, διαδικασιών ή/και φαρμακολογικής θεραπείας (όπως ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακά, SSRI και SNRI, βλ. παράγραφο 4.5), οι οποίες αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί των κινδύνων αιμορραγίας.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ενεργό μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να χορηγείται μόνο



εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των κινδύνων αιμορραγίας.

### *Στενή κλινική παρακολούθηση*

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, ιδίως εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 3 ανωτέρω). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς της P-gp) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, κυρίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία αιμορραγίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης*

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόψουν την ετεξιλική δαβιγατράνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Όταν εμφανίζονται σοβαρές αιμορραγίες, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, να διερευνάται η πηγή της αιμορραγίας και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδारουσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδारουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη.

### *Χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων*

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

### *Εργαστηριακές παράμετροι πήξης*

Παρόλο που το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικά συνήθη αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με τη δαβιγατράνη αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη για την ανίχνευση υπερβολικά υψηλής έκθεσης στη δαβιγατράνη παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου. Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξης της εκαρονίνης (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των δοκιμών (βλ. παράγραφο 5.1). Η δοκιμασία του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς που λαμβάνουν την ετεξιλική δαβιγατράνη και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις του INR. Ως εκ τούτου, δεν θα πρέπει να διενεργούνται δοκιμασίες INR.

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα όρια της δοκιμασίας πήξης σε κατώτατο σημείο για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 5.1).

**Πίνακας 4: Κατώτατα όρια δοκιμασίας πήξης στην κατώτατη τιμή για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.**

Δοκιμή (κατώτατη τιμή)	Κατώφλι
dTT [ng/mL]	> 67
ECT [x-πλάσιο ανώτερο όριο του]	Δεν υπάρχουν στοιχεία
aPTT [x-πλάσιο ανώτερο όριο του]	> 1.3
INR	Δεν πρέπει να εκτελείται

Χρήση ινωδολυτικών φαρμάκων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

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

### Χειρουργικές επεμβάσεις και παρεμβάσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ετεξλική δαβιγατράνη και υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατικές διαδικασίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να απαιτούν την προσωρινή διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η θεραπεία διακόπτεται προσωρινά για παρεμβάσεις και δικαιολογείται η αντιπηκτική παρακολούθηση. Η κάθαρση της δαβιγατράνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από οποιοδήποτε επεμβάσεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις μια εξέταση πήξης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1) μπορεί να βοηθήσει να καθοριστεί εάν η αιμόσταση εξακολουθεί να είναι διαταραγμένη.

### Χειρουργική επέμβαση έκτακτης ανάγκης ή επείγουσες διαδικασίες

Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή του αντιπηκτικού αποτελέσματος είναι διαθέσιμος ο 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 την δαβιγατράνη.

Η αναστροφή της θεραπείας με δαβιγατράνη εκθέτει τους ασθενείς στον θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου 24 ώρες μετά τη χορήγηση της ιδارουσιζουμάμπης, εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

### Υποξεία χειρουργική επέμβαση/παρεμβάσεις

Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Μια χειρουργική επέμβαση/παρέμβαση θα πρέπει να καθυστερήσει εάν είναι δυνατόν μέχρι τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η χειρουργική επέμβαση δεν μπορεί να καθυστερήσει ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντος χαρακτήρα της επέμβασης.

### Επιλεκτική χειρουργική επέμβαση

Εάν είναι δυνατόν, η ετεξλική δαβιγατράνη πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες. Σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα χειρουργική επέμβαση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της ετεξλικής δαβιγατράνης 2-4 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

Ο πίνακας 5 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες για ενήλικες ασθενείς.

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

Νεφρική λειτουργία (CrCL mL/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημιζωής σε(ώρες)	Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή	Τυπικός 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 διαδικασίες για παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον πίνακα 6.

**Πίνακας 6: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες για παιδιατρικούς ασθενείς.**

Νεφρική λειτουργία (eGFR σε mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Διακοπή της δαβιγατράνης πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση
> 80	24 ώρες πριν
50- 80	2 ημέρες πριν
< 50	Αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπονδυλική αναισθησία/επιδερμική αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση

Διαδικασίες όπως η νωτιαία αναισθησία μπορεί να απαιτούν πλήρη αιμοστατική λειτουργία.

Ο κίνδυνος σπονδυλικού ή επισκληρίδιου αιματώματος μπορεί να αυξηθεί σε περιπτώσεις τραυματικής ή επαναλαμβανόμενης παρακέντησης και από την παρατεταμένη χρήση επισκληρίδιων καθετήρων. Μετά την αφαίρεση του καθετήρα, θα πρέπει να μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης της ετεξιλικής δαβιγατράνης. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνές παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα σπονδυλικού ή επισκληρίδιου αιματώματος.

Μετεγχειρητική φάση

Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξαναρχίζει μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατό, εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση και έχει αποκατασταθεί επαρκής αιμόσταση.

Οι ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή οι ασθενείς με κίνδυνο υπερέκθεσης, ιδίως οι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. επίσης πίνακα 3), θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο χειρουργικής θνησιμότητας και με εγγενείς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε αυτούς τους ασθενείς και επομένως θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου. Ως εκ τούτου, η θεραπεία δεν συνιστάται.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 ULN αποκλείστηκαν από τις κύριες μελέτες. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία θεραπείας για αυτόν τον υποπληθυσμό ασθενών και, ως εκ τούτου, η χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Η ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση επαγωγών της P-gp αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της

δαβιγατράνης στο πλάσμα και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

#### Ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

Τα από στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης (DOACs), συμπεριλαμβανομένου της ετεξιλικής δαβιγατράνης, δεν συνιστώνται για ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης που έχουν διαγνωστεί με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Ειδικότερα για ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό λύκου, αντισώματα καρδιολιπίνης και αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs θα μπορούσε να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά υποτροπιάζοντος θρομβωτικού συμβάντος σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

#### Ενεργοί καρκινοπαθείς (παιδιατρική VTE)

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργό καρκίνο.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Για ορισμένους πολύ συγκεκριμένους παιδιατρικούς ασθενείς, π.χ. ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου όπου μπορεί να επηρεαστεί η απορρόφηση, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση αντιπηκτικού με παρεντερική οδό χορήγησης.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Αλληλεπιδράσεις μεταφορέων

Η ετεξιλική δαβιγατράνη είναι υπόστρωμα για τον μεταφορέα εκροής P-gp. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gp (βλ. πίνακα 7) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης στο πλάσμα.

Εάν δεν περιγράφεται διαφορετικά ειδικά, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση (αναζήτηση σημείων αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν η δαβιγατράνη συγχρηγείται με ισχυρούς αναστολείς της P-gp. Μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης σε συνδυασμό με ορισμένους αναστολείς της P-gp (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 5.1).

#### **Πίνακας 7: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέων.**

<u>Αναστολείς της P-gp</u>	
<i>Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοκοναζόλη	Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές AUC <sub>0-∞</sub> και C <sub>max</sub> της δαβιγατράνης κατά 2,38 φορές και 2,35 φορές, αντίστοιχα, μετά από εφάπαξ δόση 400 mg από το στόμα και κατά 2,53 φορές και 2,49 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος χορήγηση 400 mg κετοκοναζόλης άπαξ ημερησίως.
Δρονεδαρόνη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα συνολικές οι τιμές AUC <sub>0-∞</sub> και C <sub>max</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση 400 mg δρονεδαρόνης bid και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από εφάπαξ χορήγηση 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> μπορεί να αναμένεται παρόμοιο αποτέλεσμα όπως με την κετοκοναζόλη.

Γκλεκαπρεβίρη / Πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gp γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση της δαβιγατράνης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση</i>	
Τακρόλιμους	Το τακρόλιμους έχει βρεθεί <i>in vitro</i> ότι έχει παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής επίδρασης στην P-gp με αυτό που παρατηρείται με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με τακρόλιμους. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά δεδομένα με ένα άλλο υπόστρωμα της P-gp (εβερόλιμους) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gp με το τακρόλιμους είναι ασθενέστερη από εκείνη που παρατηρείται με ισχυρούς αναστολείς της P-gp.
<i>Προφυλάξεις σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</i>	
Βεραπαμίλη	<p>Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη (150 mg) συγχρηγήθηκε με βεραπαμίλη από το στόμα, η C<sub>max</sub> και η AUC δαβιγατράνης αυξήθηκαν, αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής διαφέρει ανάλογα με το χρόνο χορήγησης και το σκεύασμα της βεραπαμίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p> <p>Η μεγαλύτερη αύξηση της έκθεσης στη δαβιγατράνη παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση ενός σκευάσματος βεραπαμίλης άμεσης αποδέσμευσης που χορηγήθηκε μία ώρα πριν από τη λήψη 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 προοδευτικά με τη χορήγηση ενός σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C<sub>max</sub> κατά περίπου 1,9 φορές και της AUC κατά περίπου 1,7 φορές) ή τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων βεραπαμίλης (αύξηση της C<sub>max</sub> κατά περίπου 1,6 φορές και της AUC κατά περίπου 1,5 φορές).</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά η 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 συγχρηγήθηκε με μία εφάπαξ από του στόματος δόση 600 mg αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη της DEA παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητοι. Η AUC και η C <sub>max</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα αλληλεπίδρασης μπορεί να υπάρχει για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κινιδίνη	Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε 2η ώρα έως συνολική δόση 1 000 mg. Η ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγήθηκε δύο φορές ημερησίως επί 3 διαδοχικές ημέρες, την 3 <sup>η</sup> ημέρα είτε με είτε χωρίς κινιδίνη. Η AUC <sub>t,ss</sub> και η C <sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά μέσο όρο κατά 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα, με την ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κλαριθρομυκίνη	Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές ημερησίως) χορηγήθηκε μαζί με την 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 μια εφάπαξ δόση 75 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης συγχρηγήθηκε ταυτόχρονα με μια 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-πλάσια και 1,46-πλάσια για τη C<sub>max</sub> και την AUC, αντίστοιχα.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση δόσης φόρτισης 180 mg τικαγρελόρης και 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (σε σταθερή κατάσταση) αύξησε την AUC<sub>t,ss</sub> και την C<sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη που χορηγήθηκε μόνο της. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg τικαγρελόρης χορηγήθηκε 2 ώρες μετά τα 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (σε σταθερή κατάσταση), η αύξηση της AUC<sub>t,ss</sub> και της C<sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης μειώθηκε σε 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη που χορηγήθηκε μόνο του. Αυτή η κλιμακωτή λήψη είναι η συνιστώμενη χορήγηση για την έναρξη της τικαγρελόρης με δόση φόρτωσης.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg τικαγρελόρη b.i.d. (δόση συντήρησης) με 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης αύξησε τις προσαρμοσμένες AUC<sub>t,ss</sub> και C<sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης 1,26 φορές και 1,29 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη που χορηγείται μόνο της.</p>
Ποσακοναζόλη	<p>Η ποζακοναζόλη αναστέλλει επίσης σε κάποιο βαθμό την P-gp, αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν την ετεξιλική δαβιγατράνη συγχρηγείται με ποζακοναζόλη.</p>
<u>Επαγωγείς της P-gp</u>	
<i>Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση.</i>	
π.χ. ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης.</p> <p>Η προ-χορήγηση του επαγωγέα του ανιχνευτή ριφαμπικίνη σε δόση 600 mg μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες μείωσε τη συνολική μέγιστη και τη συνολική έκθεση στη δαβιγατράνη κατά 65,5 % και 67 %, αντίστοιχα. Η επαγωγική επίδραση μειώθηκε με αποτέλεσμα η έκθεση στη δαβιγατράνη να είναι κοντά στην έκθεση αναφοράς την 7η ημέρα μετά τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας μετά από άλλες 7 ημέρες.</p>
<u>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</u>	
<i>Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση</i>	
π.χ. ριτοναβίρη και τους συνδυασμούς της με άλλα αναστολείς πρωτεασών	<p>Αυτά επηρεάζουν την P-gp (είτε ως αναστολέας είτε ως επαγωγέας). Δεν έχουν μελετηθεί και δεν συνιστώνται επομένως για ταυτόχρονη θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη.</p>
<u>Υπόστρωμα P-gp</u>	

Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν συγχωρηγήθηκε ετεξιλική δαβιγατράνη με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση στη δαβιγατράνη.
----------	---

#### Αντιπηκτικά και φάρμακα κατά της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων

Δεν υπάρχει καμία ή υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία με τις ακόλουθες θεραπείες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με την εξετιλική δαβιγατράνη: αντιπηκτικά όπως η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και τα παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη, δεσιρουδίνη), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης K, ριβαροξαβάνη ή άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3), και φαρμακευτικά προϊόντα κατά της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, πρασουγκρέλη, τικαγκρελόρη, δεξτράνη και σουλφινπυραζόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η UFH μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.3).

#### **Πίνακας 8: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα κατά της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.**

ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ που χορηγούνται για βραχυπρόθεσμη αναλγησία έχει αποδειχθεί ότι δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ετεξιλική δαβιγατράνη. Με χρόνια χρήση σε μια κλινική μελέτη φάσης III που συνέκρινε τη δαβιγατράνη με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (RE-LY), τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50 % τόσο στην ετεξιλική δαβιγατράνη όσο και στη βαρφαρίνη.
Κλοπιδογρέλη	Σε νεαρούς υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση ετεξιλικής δαβιγατράνης και κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων τριχοειδικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπλέον, η AUC <sub>t,ss</sub> και η C <sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης και τα μέτρα πήξης για την επίδραση της δαβιγατράνης ή η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ως μέτρο της επίδρασης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα συγκρίνοντας τη συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης 300 mg ή 600 mg κλοπιδογρέλης, η AUC <sub>t,ss</sub> και η C <sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 30-40 % (βλ. παράγραφο 4.4).
ASA	Η συγχωρήγηση ASA και 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12 % σε 18 % και 24 % με 81 mg και 325 mg ASA, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

LMWH	Η ταυτόχρονη χρήση LMWHs, όπως η ενοξαπαρίνη και την ετεξιλική δαβιγατράνη, δεν έχει διερευνηθεί ειδικά. Μετά τη μετάβαση από 3ήμερη θεραπεία με μία φορά ημερησίως 40 mg ενοξαπαρίνης s.c., 24 ώρες μετά την τελευταία δόση ενοξαπαρίνης η έκθεση στη δαβιγατράνη ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από εκείνη μετά τη χορήγηση μόνο της ετεξιλικής δαβιγατράνης (εφάπαξ δόση 220 mg). Παρατηρήθηκε υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με προθεραπεία με ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με εκείνη μετά τη θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταφερόμενη επίδραση της θεραπείας με ενοξαπαρίνη και θεωρείται ότι δεν έχει κλινική σημασία. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες που σχετίζονται με τη δαβιγατράνη δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία με ενοξαπαρίνη.
------	--

#### Άλλες αλληλεπιδράσεις

#### **Πίνακας 9: Άλλες αλληλεπιδράσεις.**

<u>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI)</u>	
SSRIs, SNRIs	Οι SSRIs και SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε όλες τις ομάδες θεραπείας μιας φάσης III κλινική μελέτη που συγκρίνει τη δαβιγατράνη με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (RE-LY).
<u>Ουσίες που επηρεάζουν το γαστρικό pH</u>	
Παντοπραζόλη	Όταν την ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση της δαβιγατράνης. Παρατηρήθηκε AUC περίπου 30 %. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με την ετεξιλική δαβιγατράνη σε κλινικές μελέτες και η ταυτόχρονη θεραπεία με PPI δεν φαίνεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης.
Ρανιτιδίνη	Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με την ετεξιλική δαβιγατράνη δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην την έκταση της απορρόφησης της δαβιγατράνης.

#### Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με το μεταβολικό προφίλ της ετεξιλικής δαβιγατράνης και της δαβιγατράνης

Η ετεξιλική δαβιγατράνη και τη δαβιγατράνη δεν μεταβολίζονται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 και δεν έχουν *in vitro* επιδράσεις στα ανθρώπινα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις σχετικών φαρμακευτικών προϊόντων με τη δαβιγατράνη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.



## Κύηση

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός δεδομένων σχετικά με τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

## Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της δαβιγατράνης στα βρέφη κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο.

Σε μελέτες σε ζώα παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των θηλυκών με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης της προ-εμφυτευτικής απώλειας σε 70 mg/kg (που αντιπροσωπεύει 5 φορές υψηλότερο επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα σε σύγκριση με τους ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις στη γυναικεία γονιμότητα. Δεν υπήρξε καμία επίδραση στην ανδρική γονιμότητα. Σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (που αντιπροσωπεύουν 5- έως 10 φορές υψηλότερο επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα σε σχέση με τους ασθενείς), παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου και της εμβρυοεμβρυϊκής βιωσιμότητας μαζί με αύξηση των εμβρυϊκών παραλλαγών σε αρουραίους και κουνέλια. Στην προ- και μεταγεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση της εμβρυϊκής θνησιμότητας σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (δόση που αντιστοιχεί σε επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα 4 φορές υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ετεξιλική δαβιγατράνη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες συνολικά σε περίπου 64.000 ασθενείς, περίπου 35.000 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη.

Σε ενεργά ελεγχόμενες μελέτες πρόληψης VTE 6.684 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 150 mg ή 220 mg ετεξιλική δαβιγατράνη καθημερινά.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα είναι οι αιμορραγίες που εμφανίζονται σε περίπου 14 % των ασθενών- η συχνότητα των σοβαρών αιμορραγιών (συμπεριλαμβανομένων των αιμορραγιών από το σημείο του τραύματος) είναι μικρότερη από 2 %.

Αν και σπάνια σε συχνότητα σε κλινικές μελέτες, μπορεί να εμφανιστεί μείζων ή σοβαρή αιμορραγία και, ανεξάρτητα από την εντόπιση, μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία, απειλητική για τη ζωή ή ακόμη και θανατηφόρα αποτελέσματα.

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο πίνακας 10 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες σε τίτλους των κατηγοριών

οργάνων του συστήματος (SOC) και της συχνότητας με την ακόλουθη σύμβαση: 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.**

SOC / Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα
<b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b>	
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	συχνές
Αναιμία	όχι συχνές
Μειωμένος αιματοκρίτης	όχι συχνές
Θρομβοπενία	σπάνιες
Ουδετεροπενία	μη γνωστές
Ακοκκιοκυττάρωση	μη γνωστές
<b>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Υπερευαισθησία σε φάρμακα	όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	σπάνιες
Αγγειοοίδημα	σπάνιες
Κνίδωση	σπάνιες
Εξάνθημα	σπάνιες
Κνησμός	σπάνιες
Βρογχόσπασμος	μη γνωστές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	σπάνιες
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Αιμάτωμα	όχι συχνές συχνές
Αιμορραγία τραύματος	όχι συχνές
Αιμορραγία	σπάνιες
<b>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου</b>	
Επίσταξη	όχι συχνές
Αιμόπτυση	σπάνιες
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>	
Γαστρεντερική αιμορραγία	όχι συχνές
Ορθική αιμορραγία	όχι συχνές
Αιμορραγία αιμορροΐδων	όχι συχνές
Διάρροια	όχι συχνές
Ναυτία	όχι συχνές
Εμετός	όχι συχνές
Γαστρεντερικό έλκος, συμπεριλαμβανομένου του οισοφάγου	σπάνιες
Γαστροοισοφαγίτιδα	σπάνιες
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	σπάνιες
Κοιλιακός πόνος	σπάνιες
Δυσπεψία	σπάνιες
Δυσφαγία	σπάνιες
<b>Ηπατοχολικές διαταραχές</b>	
Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία/ Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	συχνές
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης	όχι συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	όχι συχνές
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	όχι συχνές
Υπερβιλιρουβιναιμία	όχι συχνές
<b>Διαταραχή του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Αιμορραγία του δέρματος	όχι συχνές
Αλωπεκία	μη γνωστές

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού	
Αιμάρθρωση	όχι συχνές
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	
Αιμορραγία από γεννητικά όργανα, συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας	όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Αιμορραγία στη θέση ένεσης	σπάνιες
Αιμορραγία στη θέση καθετήρα	σπάνιες
Αιματηρή απόρριψη	σπάνιες
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	
Τραυματική αιμορραγία	όχι συχνές
Μετεγχειρητικό αιμάτωμα	όχι συχνές
Μετεγχειρητική αιμορραγία	όχι συχνές
Μετεγχειρητικό έκκριμα	όχι συχνές
Εκκρίσεις τραύματος	όχι συχνές
Αιμορραγία στο σημείο της τομής	σπάνιες
Μετεγχειρητική αναιμία	σπάνιες
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	
Παροχέτευση τραύματος	σπάνιες
Μετεγχειρητική παροχέτευση	σπάνιες

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Αντιδράσεις αιμορραγίας*

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κρυφής ή φανεράς αιμορραγίας από οποιοδήποτε ιστό ή όργανο. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) θα ποικίλουν ανάλογα με τη θέση και το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας. Στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν συχνότερα αιμορραγίες του βλεννογόνου (π.χ. γαστρεντερικό, ουρογεννητικό) κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με VKA. Έτσι, εκτός από την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, ο εργαστηριακός έλεγχος της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχει αξία για την ανίχνευση κρυφών αιμορραγιών. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή σε ταυτόχρονη θεραπεία που επηρεάζει την αιμόσταση ή σε ισχυρούς αναστολείς της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4 Αιμορραγικός κίνδυνος). Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο σοκ.

Για την ετεξιλική δαβιγατράνη έχουν αναφερθεί γνωστές αιμορραγικές επιπλοκές όπως σύνδρομο διαμερίσματος και οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποπίεσης και νεφροπάθεια που σχετίζεται με την αντιπηκτική δράση σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου. Ως εκ τούτου, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε κάθε αντιπηκτικό ασθενή. Για τους ενήλικες ασθενείς, ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής για τη δαβιγατράνη, η ιδαρουσιζουμάμπη, είναι διαθέσιμος σε περίπτωση ανεξέλεγκτης αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.9).

Ο πίνακας 11 παρουσιάζει τον αριθμό (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στην ένδειξη πρωτογενής πρόληψη της VTE μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος στις δύο βασικές κλινικές μελέτες, ανάλογα με τη δόση.

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

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg	Ενοξαπαρίνη N (%)
--	------------------------------------	------------------------------------	----------------------

Θεραπευμένοι	1 866(100.0)	1 825(100.0)	1 848(100.0)
Σημαντική αιμορραγία	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	258(13.8)	251(13.8)	247(13.4)

#### Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια κατά τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης μετά την έγκριση. Επειδή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στο πλαίσιο της επιτήρησης μετά την κυκλοφορία από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί αξιόπιστα η συχνότητά τους. Το ποσοστό αναφοράς εκτιμήθηκε σε 7 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο έτη ασθενών για την ακοκκιοκυτταραιμία και σε 5 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο έτη ασθενών για την ουδετεροπενία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της ετεξιλικής δαβιγατράνης στη θεραπεία της VTE και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς μελετήθηκε σε δύο μελέτες φάσης III (DIVERSITY και 1160.108). Συνολικά, 328 παιδιατρικοί ασθενείς είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη. Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες στην ηλικία και το βάρος τους δόσεις ενός κατάλληλου για την ηλικία σκευάσματος της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας στα παιδιά αναμένεται να είναι το ίδιο με αυτό των ενηλίκων.

Συνολικά, το 26% των παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη για VTE και για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα 12 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από τις μελέτες για τη θεραπεία της VTE και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς. Κατατάσσονται σε κατηγορίες Σύστημα Όργανο Κατηγορία (SOC) και συχνότητα με την ακόλουθη σύμβαση: 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 μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### **Πίνακας 12: Ανεπιθύμητες ενέργειες.**

	Συχνότητα
<b>SOC / Προτιμώμενος όρος.</b>	<b>Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς</b>
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	
Αναιμία	συχνές
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	όχι συχνές
Θρομβοπενία	συχνές
Μειωμένος αιματοκρίτης	όχι συχνές
Ουδετεροπενία	όχι συχνές
Ακοκκιοκυττάρωση	μη γνωστές
Υπερευαισθησία σε φάρμακα	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
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	συχνές
Αιμόπτυση	όχι συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Γαστρεντερική αιμορραγία	όχι συχνές
Κοιλιακός πόνος	όχι συχνές
Διάρροια	συχνές
Δυσπεψία	συχνές
Ναυτία	συχνές
Ορθική αιμορραγία	όχι συχνές
Αιμορραγία αιμορροΐδων	μη γνωστές
Γαστρεντερικό έλκος, συμπεριλαμβανομένου έλκος οισοφάγου	μη γνωστές
Γαστροοισοφαγίτιδα	όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	συχνές
Εμετός	συχνές
Δυσφαγία	όχι συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές	
Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία/ Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	μη γνωστές
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης	όχι συχνές
Αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση	όχι συχνές
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	συχνές
Υπερβιλιρουμεναιμία	όχι συχνές
Διαταραχή του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία του δέρματος	όχι συχνές
Αλωπεκία	συχνές
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού	
Αιμάρθρωση	μη γνωστές
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	
Αιμορραγία γεννητικού ουροποιητικού συστήματος,	όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Αιμορραγία στη θέση ένεσης	μη γνωστές
Αιμορραγία στη θέση καθετήρα	μη γνωστές
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	
Τραυματική αιμορραγία	όχι συχνές
Αιμορραγία στο σημείο της τομής	μη γνωστές

### Αντιδράσεις αιμορραγίας

Στις δύο μελέτες φάσης III στην ένδειξη θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς, συνολικά 7 ασθενείς (2,1%) παρουσίασαν μείζον αιμορραγικό επεισόδιο, 5 ασθενείς (1,5%) κλινικά σχετικό μη μείζον αιμορραγικό επεισόδιο και 75 ασθενείς (22,9%) μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν συνολικά υψηλότερη στην παλαιότερη ηλικιακή ομάδα (12 έως < 18 ετών: 28,6%) από ό,τι στις νεότερες ηλικιακές ομάδες (γέννηση έως < 2 ετών: 23,3%- 2 έως < 12 ετών: 16,2%). Η μείζον ή σοβαρή αιμορραγία, ανεξάρτητα από την εντόπιση, μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρικές, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμη και θανατηφόρες εκβάσεις.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμάκου. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι δόσεις ετεξιλικής δαβιγατράνης πέραν των συνιστώμενων, εκθέτουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, οι εξετάσεις πήξης μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του κινδύνου 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 ορισμένα επίπεδα δαβιγατράνης (βλ. παράγραφο 5.1), επίσης σε περίπτωση που έχουν ξεκινήσει πρόσθετα μέτρα π.χ. αιμοκάθαρση.

Η υπερβολική αντιπηκτικότητα μπορεί να απαιτεί διακοπή της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη. Δεδομένου ότι τη δαβιγατράνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, πρέπει να διατηρείται επαρκής διούρηση. Καθώς η πρωτεϊνική δέσμευση είναι χαμηλή, τη δαβιγατράνη μπορεί να υποβληθεί σε αιμοκάθαρση- υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία για να καταδειχθεί η χρησιμότητα αυτής της προσέγγισης σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Διαχείριση των επιπλοκών αιμορραγίας

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η πηγή της αιμορραγίας. Ανάλογα με την κλινική κατάσταση θα πρέπει να αναλαμβάνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση του όγκου αίματος, κατά την κρίση του συνταγογράφου.

Για ενήλικες ασθενείς σε καταστάσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης είναι διαθέσιμος ο ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδारουσιζουμάμπης) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της δαβιγατράνης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδարουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Μπορούν να ληφθούν υπόψη συμπυκνώματα παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένων ή μη ενεργοποιημένων) ή ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa. Υπάρχουν ορισμένα πειραματικά στοιχεία που υποστηρίζουν το ρόλο αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στην αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης, αλλά τα δεδομένα σχετικά με τη χρησιμότητά τους σε κλινικές συνθήκες, καθώς και σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο αναζωπύρωσης της θρομβοεμβολής είναι πολύ περιορισμένα. Οι δοκιμασίες πήξης ενδέχεται να καταστούν αναξιόπιστες μετά τη χορήγηση προτεινόμενων συμπυκνωμάτων παραγόντων πήξης. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την ερμηνεία αυτών των δοκιμασιών. Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται η χορήγηση συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις όπου υπάρχει θρομβοπενία ή έχουν χρησιμοποιηθεί φαρμακευτικά προϊόντα μακράς δράσης κατά των αιμοπεταλίων. Κάθε συμπτωματική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συμβουλής ειδικού σε θέματα πήξης.

### **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 προφάρμακο μικρού μορίου το οποίο δεν παρουσιάζει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ετεξιλική δαβιγατράνη απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε δαβιγατράνη μέσω καταλυόμενης από εστεράση υδρόλυσης στο πλάσμα και στο ήπαρ. Η δαβιγατράνη είναι ένας ισχυρός, ανταγωνιστικός, αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και αποτελεί την κύρια δραστική αρχή στο πλάσμα.

Δεδομένου ότι η θρομβίνη (πρωτεάση σερίνης) επιτρέπει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική κατά τη διάρκεια του καταρράκτη πήξης, η αναστολή της αποτρέπει την ανάπτυξη θρόμβου. Η δαβιγατράνη αναστέλλει την ελεύθερη θρομβίνη, τη θρομβίνη που είναι συνδεδεμένη με ινική και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη.

## Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες *in vivo* και *ex vivo* σε ζώα έχουν καταδείξει αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα και αντιπηκτική δράση της δαβιγατράνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και της ετεξιλικής δαβιγατράνης μετά από χορήγηση από το στόμα σε διάφορα ζωικά μοντέλα θρόμβωσης.

Υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της δαβιγατράνης στο πλάσμα και του βαθμού αντιπηκτικής δράσης με βάση μελέτες φάσης II. Η δαβιγατράνη παρατείνει τον χρόνο θρομβίνης (TT), τον ECT και τον aPTT.

Η βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση αραιωμένου TT (dTT) παρέχει μια εκτίμηση της συγκέντρωσης της δαβιγατράνης στο πλάσμα που μπορεί να συγκριθεί με τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα. Όταν η βαθμονομημένη δοκιμασία dTT παρέχει αποτέλεσμα συγκέντρωσης δαβιγατράνης στο πλάσμα στο όριο ποσοτικού προσδιορισμού ή κάτω από αυτό, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας πρόσθετης δοκιμασίας πήξης, όπως η TT, η ECT ή η aPTT.

Η ECT μπορεί να παρέχει ένα άμεσο μέτρο της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

Η δοκιμασία aPTT είναι ευρέως διαθέσιμη και παρέχει μια κατά προσέγγιση ένδειξη της έντασης της αντιπηκτικής αγωγής που επιτυγχάνεται με τη δαβιγατράνη. Ωστόσο, η δοκιμασία aPTT έχει περιορισμένη ευαισθησία και δεν είναι κατάλληλη για ακριβή ποσοτικοποίηση της αντιπηκτικής δράσης, ιδίως σε υψηλές συγκεντρώσεις πλάσματος της δαβιγατράνης. Αν και οι υψηλές τιμές aPTT πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, μια υψηλή τιμή aPTT υποδεικνύει ότι ο ασθενής είναι αντιπηκτικός.

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορούν να αντανakλούν τα επίπεδα της δαβιγατράνης και να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του κινδύνου αιμορραγίας, δηλαδή η υπέρβαση του 90<sup>ου</sup> εκατοστημορίου των επιπέδων δαβιγατράνης σε κατώτατο σημείο ή μιας δοκιμασίας πήξης όπως η aPTT που μετράται σε κατώτατο σημείο (για τα κατώτατα όρια της aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακας 4) θεωρείται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

## *Πρωτογενής πρόληψη της VTE στην ορθοπεδική χειρουργική*

Ο γεωμετρικός μέσος όρος της μέγιστης συγκέντρωσης δαβιγατράνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση (μετά την 3η ημέρα), 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> εκατοστημόριο εύρος). Η γεωμετρική μέση συγκέντρωση trough της δαβιγατράνης, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος χορήγησης (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση 220 mg δαβιγατράνης), ήταν κατά μέσο όρο 22,0 ng/mL, με εύρος 13,0- 35,7 ng/mL (25<sup>ο</sup>-75<sup>ο</sup> εκατοστημόριο 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 QD, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση δαβιγατράνης στο κατώτατο σημείο, μετρούμενη στο τέλος του διαστήματος χορήγησης της δόσης, ήταν κατά μέσο όρο 47,5 ng/ml, με εύρος 29,6- 72,2 ng/ml (25<sup>ο</sup>-75<sup>ο</sup> εκατοστημόριο εύρος).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη VTE μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος με 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης μία φορά ημερησίως,

- Το 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα ήταν 67 ng/ml, μετρούμενο στην κατώτατη τιμή (20- 28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.9),
- Το 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο της aPTT στο κατώτατο σημείο (20- 28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 51 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,3 φορές ανώτερο όριο του φυσιολογικού.

Η ECT δεν μετρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη των VTEs μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος με 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης μία φορά ημερησίως.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Εθνοτική καταγωγή*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές εθνοτικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφροαμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών.

#### Κλινικές μελέτες για την προφύλαξη από VTE μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης αρθρώσεων

Σε 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες, παράλληλες ομάδες, διπλά τυφλές, επιβεβαιωτικές της δόσης μελέτες, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση (μία για χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος και μία για χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου) έλαβαν 75 mg ή 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης εντός 1- 4 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση και στη συνέχεια 150 mg ή 220 mg μία φορά ημερησίως, αφού είχε εξασφαλιστεί η αιμόσταση, ή ενοξαπαρίνη 40 mg την ημέρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση και καθημερινά στη συνέχεια. Στη μελέτη RE-MODEL (αντικατάσταση γόνατος) η θεραπεία διήρκεσε 6- 10 ημέρες και στη μελέτη RE-NOVATE (αντικατάσταση ισχίου) 28- 35 ημέρες. Συνολικά υποβλήθηκαν σε θεραπεία 2 076 ασθενείς (γόνατο) και 3 494 (ισχίο) αντίστοιχα.

Το σύνθετο της συνολικής VTE (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (PE), της εγγύς και της άπω εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT), ανεξαρτήτως συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής που ανιχνεύθηκε με φλεβογραφία ρουτίνας) και της συνολικής θνησιμότητας αποτέλεσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και για τις δύο μελέτες. Το σύνθετο μείζονος VTE (συμπεριλαμβανομένης της PE και της εγγύς DVT, ανεξάρτητα από το αν ανιχνεύθηκε συμπτωματικά ή ασυμπτωματικά με φλεβογραφία ρουτίνας) και η θνησιμότητα που σχετίζεται με VTE αποτέλεσαν δευτερεύον καταληκτικό σημείο και θεωρείται καλύτερης κλινικής σημασίας.

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η αντιθρομβωτική δράση των 220 mg και 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης ήταν στατιστικά μη κατώτερη από εκείνη της ενοξαπαρίνης όσον αφορά τη συνολική VTE και την ολική θνησιμότητα. Η σημειακή εκτίμηση για την επίπτωση μείζονος VTE και θνησιμότητας σχετιζόμενης με VTE για τη δόση των 150 mg ήταν ελαφρώς χειρότερη από την ενοξαπαρίνη (πίνακας 13). Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με τη δόση των 220 mg, όπου η σημειακή εκτίμηση της μείζονος VTE ήταν ελαφρώς καλύτερη από την ενοξαπαρίνη (πίνακας 13).

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

Δεν υπήρξαν διαφορές στις κλινικές μελέτες φάσης 3 όσον αφορά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Στον μελετημένο πληθυσμό ασθενών των RE-MODEL και RE-NOVATE (5539 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία), το 51 % έπασχε από ταυτόχρονη υπέρταση, το 9 % από ταυτόχρονο διαβήτη, το 9 % από ταυτόχρονη στεφανιαία νόσο και το 20 % είχε ιστορικό φλεβικής ανεπάρκειας. Καμία από αυτές τις ασθένειες δεν έδειξε αντίκτυπο στις επιδράσεις της δαβιγατράνης στην πρόληψη



της VTE ή στα ποσοστά αιμορραγίας.

Τα δεδομένα για το καταληκτικό σημείο μείζονος VTE και θνησιμότητας σχετιζόμενης με VTE ήταν ομοιογενή σε σχέση με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και παρουσιάζονται στον πίνακα 13.

Τα δεδομένα για το συνολικό καταληκτικό σημείο VTE και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες παρουσιάζονται στον πίνακα 14.

Τα δεδομένα για τα κριθέντα τελικά σημεία μείζονος αιμορραγίας παρουσιάζονται στον πίνακα 15 παρακάτω.

**Πίνακας 13: Ανάλυση της μείζονος VTE και της σχετιζόμενης με VTE θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής RE-MODEL και RE-NOVATE.**

Δοκιμή	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
N	909	888	917
Περιστατικά (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Αναλογία κινδύνου πάνω από	0.78	1.09	
95 % ΔΕ	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (γόνατο)			
N	506	527	511
Περιστατικά (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Αναλογία κινδύνου πάνω από	0.73	1.08	
95 % ΔΕ	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

**Πίνακας 14: Ανάλυση της συνολικής θνησιμότητας από VTE και όλες τις αιτίες κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στο RE-NOVATE και τις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής RE-MODEL.**

Δοκιμή	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
N	880	874	897
Περιστατικά (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Αναλογία κινδύνου πάνω από ενοξαπαρίνη	0.9	1.28	
95 % ΔΕ	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (γόνατο)			
N	503	526	512
Περιστατικά (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Αναλογία κινδύνου πάνω από ενοξαπαρίνη	0.97	1.07	
95 % ΔΕ	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

**Πίνακας 15: Σημαντικά αιμορραγικά συμβάντα ανά θεραπεία στο μεμονωμένο RE-MODEL και στο**

## Μελέτες RE-NOVATE.

Δοκιμή	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
Θεραπευμένοι ασθενείς N	1 146	1 163	1 154
Αριθμός MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (γόνατο)			
Θεραπευμένοι ασθενείς N	679	703	694
Αριθμός MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

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

Μια μελέτη φάσης II εξέτασε την ετεξιλική δαβιγατράνη και τη βαρφαρίνη σε συνολικά 252 ασθενείς με πρόσφατη χειρουργική επέμβαση μηχανικής αντικατάστασης βαλβίδας (δηλαδή εντός της τρέχουσας νοσηλείας) και σε ασθενείς που έλαβαν μηχανική αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας πριν από περισσότερους από τρεις μήνες. Παρατηρήθηκαν περισσότερα θρομβοεμβολικά συμβάντα (κυρίως εγκεφαλικά επεισόδια και συμπτωματική/ασυμπτωματική θρόμβωση προσθετικής βαλβίδας) και περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα με την ετεξιλική δαβιγατράνη από ό,τι με τη βαρφαρίνη. Στους πρώιμους μετεγχειρητικούς ασθενείς, οι μείζονες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν κυρίως ως αιμορραγικές περικαρδιακές συλλογές, ειδικά σε ασθενείς που ξεκίνησαν την ετεξιλική δαβιγατράνη νωρίς (δηλ. την Ημέρα 3) μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας (βλ. παράγραφο 4.3).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Κλινικές μελέτες για την προφύλαξη από VTE μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης αρθρώσεων

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 για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων για την ένδειξη της πρωτοπαθούς πρόληψης της VTE σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή ολικής αντικατάστασης γόνατος (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

#### Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η μελέτη DIVERSITY διεξήχθη για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με την καθιερωμένη φροντίδα (SOC) για τη θεραπεία της VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία κάτω των 18 ετών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως ανοικτή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητα. Οι ασθενείς που συμμετείχαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με ένα σχήμα 2:1 είτε σε ένα κατάλληλο για την ηλικία σκεύασμα (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξιλικής δαβιγατράνης (δόσεις προσαρμοσμένες ανάλογα με την ηλικία και το βάρος) είτε σε SOC που περιελάμβανε ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA) ή φονταπαρινόξη (1 ασθενής 12 ετών). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο των ασθενών με πλήρη λύση του θρόμβου, ελευθερία από υποτροπιάζουσα VTE και ελευθερία από θνησιμότητα που σχετίζεται με VTE. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ενεργό μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα.

Συνολικά, 267 ασθενείς είχαν τυχαιοποιηθεί. Από αυτούς, 176 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 τυχαιοποιημένος ασθενής δεν έλαβε θεραπεία). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως λιγότερο από 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως λιγότερο από 12 ετών και

35 ασθενείς ήταν μικρότεροι από 2 ετών.

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης και 38 ασθενείς (42,2%) στην ομάδα SOC πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (πλήρης λύση του θρόμβου, ελευθερία από υποτροπιάζουσα VTE και ελευθερία από VTE που σχετίζεται με τη θνησιμότητα). Η αντίστοιχη διαφορά ποσοστού κατέδειξε τη μη κατωτερότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης έναντι του SOC. Γενικά παρατηρήθηκαν επίσης συνεπή αποτελέσματα σε όλες τις υποομάδες: δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση της θεραπείας για τις υποομάδες ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την περιοχή και την παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, τα ποσοστά των ασθενών που πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες ετεξιλικής δαβιγατράνης και SOC, αντίστοιχα, ήταν 13/22 (59,1%) και 7/13 (53,8%) για ασθενείς από τη γέννηση έως < 2 ετών, 21/43 (48,8%) και 12/21 (57,1%) για ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών και 47/112 (42,0%) και 19/56 (33,9%) για ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών.

Αναγνωρισμένες μείζονες αιμορραγίες αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης και για 2 ασθενείς (2,2%) στην ομάδα SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό συμβάν. Τριάντα οκτώ ασθενείς (21,6%) στο σκέλος της ετεξιλικής δαβιγατράνης και 22 ασθενείς (24,4%) στο σκέλος του SOC παρουσίασαν οποιοδήποτε κριθέν αιμορραγικό συμβάν, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ήσσονος σημασίας. Το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο του κριθέντος μείζονος αιμορραγικού συμβάντος (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (CRNM) (κατά τη θεραπεία) αναφέρθηκε για 6 (3,4%) ασθενείς στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης και για 3 (3,3%) ασθενείς στην ομάδα SOC.

Διεξήχθη μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη φάσης III (1160.108) πολλαπλών κέντρων, ενός σκέλους, προοπτικής κοόρτης ασφάλειας, με σκοπό την αξιολόγηση της ασφάλειας της ετεξιλικής δαβιγατράνης για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως και κάτω των 18 ετών. Επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη ασθενείς που χρειάστηκαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας για επιβεβαιωμένη VTE (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες στην ηλικία και το βάρος τους δόσεις ενός κατάλληλου για την ηλικία σκευάσματος (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξιλικής δαβιγατράνης έως ότου υποχωρήσει ο κλινικός παράγοντας κινδύνου ή έως 12 μήνες κατ' ανώτατο όριο. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης περιλάμβαναν την επανεμφάνιση VTE, τα μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά συμβάντα και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά συμβάντα) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης κρίθηκαν από ανεξάρτητη τυφλή επιτροπή κρίσης.

Συνολικά, 214 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη- μεταξύ αυτών 162 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 1 (από 12 έως λιγότερο από 18 ετών), 43 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 2 (από 2 έως λιγότερο από 12 ετών) και 9 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 3 (από τη γέννηση έως λιγότερο από 2 ετών). Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, 3 ασθενείς (1,4%) παρουσίασαν επιβεβαιωμένη κατά την κρίση υποτροπιάζουσα VTE εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιβεβαιωμένα κατά κρίση αιμορραγικά συμβάντα κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας αναφέρθηκαν για 48 ασθενείς (22,5%) εντός των πρώτων 12 μηνών. Η πλειονότητα των αιμορραγικών συμβάντων ήταν ήσσονος σημασίας. Σε 3 ασθενείς (1,4%), ένα επιβεβαιωμένο κατά την κρίση μείζον αιμορραγικό συμβάν εμφανίστηκε εντός των πρώτων 12 μηνών. Για 3 ασθενείς (1,4%), αναφέρθηκε αιμορραγία CRNM επιβεβαιωμένη κατά την κρίση εντός των πρώτων 12 μηνών. Δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, 3 ασθενείς (1,4%) εμφάνισαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) ή παρουσίασαν επιδείνωση του PTS εντός των πρώτων 12 μηνών.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η ετεξιλική δαβιγατράνη μετατρέπεται γρήγορα και πλήρως σε δαβιγατράνη, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Η διάσπαση του προφαρμάκου ετεξιλικής δαβιγατράνης μέσω καταλυόμενης από εστεράση υδρόλυσης προς τη δραστική αρχή δαβιγατράνης είναι η κυρίαρχη μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της δαβιγατράνης μετά την από στόματος χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης ήταν περίπου 6,5 %. Μετά την από του στόματος χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ της

δαβιγατράνης στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα με την  $C_{max}$  να επιτυγχάνεται εντός 0,5 και 2,0 ωρών μετά τη χορήγηση.

### Απορρόφηση

Μια μελέτη αξιολόγησης της μετεγχειρητικής απορρόφησης της ετεξιλικής δαβιγατράνης, 1- 3 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, κατέδειξε σχετικά αργή απορρόφηση σε σύγκριση με εκείνη σε υγιείς εθελοντές, παρουσιάζοντας ένα ομαλό προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου στο πλάσμα χωρίς υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται στις 6 ώρες μετά τη χορήγηση σε μετεγχειρητική περίοδο λόγω παραγόντων που συμβάλλουν, όπως η αναισθησία, η γαστρεντερική πάρεση και οι χειρουργικές επιδράσεις που είναι ανεξάρτητες από το σκεύασμα του από του στόματος χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Αποδείχθηκε σε μια περαιτέρω μελέτη ότι η αργή και καθυστερημένη απορρόφηση είναι συνήθως παρούσα μόνο την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Τις επόμενες ημέρες η απορρόφηση της δαβιγατράνης είναι ταχεία με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης, αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 2 ώρες.

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

Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα μπορεί να αυξηθεί κατά 75 % μετά από μία εφάπαξ δόση και κατά 37 % σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με το σκεύασμα αναφοράς σε καψάκιο όταν τα σφαιρίδια λαμβάνονται χωρίς το κέλυφος του καψακίου υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης (HPMC). Ως εκ τούτου, η ακεραιότητα των καψακίων HPMC θα πρέπει πάντα να διατηρείται κατά την κλινική χρήση για να αποφεύγεται η ακούσια αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης (βλ. παράγραφο 4.2).

### Κατανομή

Παρατηρήθηκε χαμηλή (34- 35 %) ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση δέσμευση της δαβιγατράνης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Ο όγκος κατανομής της δαβιγατράνης 60-70 L υπερβείναι τον όγκο του συνολικού νερού του σώματος υποδεικνύοντας μέτρια ιστική κατανομή της δαβιγατράνης.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός και η απέκκριση της δαβιγατράνης μελετήθηκαν μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένης δαβιγατράνης σε υγιή αρσενικά άτομα. Μετά από μια ενδοφλέβια δόση, η ραδιενέργεια που προέρχεται από τη δαβιγατράνη αποβλήθηκε κυρίως στα ούρα (85 %). Η αποβολή με τα κόπρανα αντιπροσώπευε το 6 % της χορηγηθείσας δόσης. Η ανάκτηση της συνολικής ραδιενέργειας κυμάνθηκε από 88- 94 % της χορηγηθείσας δόσης έως 168 ώρες μετά τη δόση.

Η δαβιγατράνη υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλογλυκουρονίδια. Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλογλυκουρονίδιο, καθένα από τα οποία αντιπροσωπεύει λιγότερο από 10 % της συνολικής δαβιγατράνης στο πλάσμα. Ίχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με ιδιαίτερα ευαίσθητες αναλυτικές μεθόδους. Η δαβιγατράνη αποβάλλεται κυρίως σε αμετάβλητη μορφή στα ούρα, με ρυθμό περίπου 100 ml/min που αντιστοιχεί στον ρυθμό πειραματικής διήθησης.

### Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης στο πλάσμα παρουσίασαν διεκθετική πτώση με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις παρατηρήθηκε τελικός χρόνος ημιζωής περίπου 12- 14 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής ήταν ανεξάρτητος από τη δόση. Ο χρόνος ημιζωής παρατείνεται εάν η νεφρική λειτουργία είναι μειωμένη, όπως φαίνεται στον πίνακα 16.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) της δαβιγατράνης 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 ό,τι σε εκείνους χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Σε 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 αυτόν που παρατηρήθηκε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

### Πίνακας 16: Χρόνος ημιζωής της ολικής δαβιγατράνης σε υγιή άτομα και άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης(CrCL,) [ml/min]	gMean (gCV%; εύρος) χρόνος ημιζωής [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)

Επιπλέον, η έκθεση στη δαβιγατράνη (στην κατώτατη και την ανώτατη τιμή) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής ετικέτας σε ασθενείς με NVAf με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 15- 30 ml/min) που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη 75 mg δύο φορές ημερησίως. Αυτό το σχήμα οδήγησε σε μια γεωμετρική μέση συγκέντρωση κοίτης 155 ng/ml (gCV 76,9 %), μετρούμενη αμέσως πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης και σε μια γεωμετρική μέση συγκέντρωση αιχμής 202 ng/ml (gCV 70,6 %), μετρούμενη δύο ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

Η κάθαρση της δαβιγατράνης από την αιμοκάθαρση διερευνήθηκε σε 7 ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η αιμοκάθαρση διεξήχθη με ρυθμό ροής διαλύματος 700 ml/min, διάρκεια τεσσάρων ωρών και ρυθμό ροής αίματος είτε 200 ml/min είτε 350- 390 ml/min. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση του 50 % έως 60 % των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης, αντίστοιχα. Η ποσότητα της ουσίας που απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση είναι ανάλογη του ρυθμού ροής του αίματος μέχρι ρυθμό ροής αίματος 300 mL/min. Η αντιπηκτική δράση της δαβιγατράνης μειώθηκε με τη μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και η σχέση PK/PD δεν επηρεάστηκε από τη διαδικασία.

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες φάσης I με ηλικιωμένα άτομα έδειξαν αύξηση της AUC κατά 40 έως 60 % και της C<sub>max</sub> κατά περισσότερο από 25 % σε σύγκριση με νεαρά άτομα.

Η επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στη δαβιγατράνη επιβεβαιώθηκε στη μελέτη RE-LY με περίπου 31 % υψηλότερη συγκέντρωση trough για άτομα ≥ 75 ετών και κατά περίπου 22 % χαμηλότερη συγκέντρωση trough για άτομα < 65 ετών σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

### Σωματικό βάρος

Οι συγκεντρώσεις δαβιγατράνης ήταν περίπου 20 % χαμηλότερες σε ενήλικες ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg σε σύγκριση με 50- 100 kg. Η πλειονότητα (80,8 %) των ασθενών ανήκε στην κατηγορία  $\geq 50$  kg και < 100 kg χωρίς να διαπιστωθεί σαφής διαφορά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ενήλικες ασθενείς < 50 kg.

### Φύλο

Η έκθεση στη δραστική ουσία στις μελέτες πρωτοπαθούς πρόληψης VTE ήταν περίπου 40 % έως 50 % υψηλότερη στις γυναίκες ασθενείς και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

### Εθνοτική καταγωγή

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές δια-εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφροαμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της δαβιγατράνης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από στόματος χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σύμφωνα με τον καθορισμένο από το πρωτόκολλο αλγόριθμο δοσολογίας οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρείται σε ενήλικες με DVT / PE. Με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των μελετών DIVERSITY και 1160.108, οι παρατηρούμενες γεωμετρικές μέσες εκθέσεις trough ήταν 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL και 99,1 ng/mL σε παιδιατρικούς ασθενείς με VTE ηλικίας 0 έως < 2- ετών, 2 έως < 12 ετών και 12 έως < 18 ετών, αντίστοιχα.

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης *in vitro* δεν έδειξαν αναστολή ή επαγωγή των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Αυτό επιβεβαιώθηκε από μελέτες *in vivo* με υγιείς εθελοντές, οι οποίοι δεν εμφάνισαν καμία αλληλεπίδραση μεταξύ αυτής της θεραπείας και των ακόλουθων δραστικών ουσιών: ατορβαστατίνη (CYP3A4), διγοξίνη (αλληλεπίδραση με τον μεταφορέα P-gp) και δικλοφενάκη (CYP2C9).

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν στην υπερβολική φαρμακοδυναμική δράση της δαβιγατράνης.

Παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης της απώλειας πριν από την εμφύτευση στα 70 mg/kg (5πλάσιο του επιπέδου έκθεσης στο πλάσμα σε ασθενείς). Σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (5- έως 10πλάσιο του επιπέδου έκθεσης στο πλάσμα σε ασθενείς), παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους και της βιωσιμότητας του εμβρύου μαζί με αύξηση των εμβρυϊκών παραλλαγών σε αρουραίους και κουνέλια. Στην προ- και μεταγεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση της εμβρυϊκής θνησιμότητας σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (δόση που αντιστοιχεί σε επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα 4 φορές υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς).

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά άτομα που διεξήχθη σε αρουραίους Han Wistar, η θνησιμότητα συνδέθηκε με αιμορραγικά συμβάντα σε παρόμοιες εκθέσεις, στις οποίες παρατηρήθηκε αιμορραγία σε ενήλικα ζώα. Τόσο στους ενήλικους όσο και στους νεαρούς αρουραίους, η θνησιμότητα θεωρείται ότι σχετίζεται με την υπερβολική φαρμακολογική δραστηριότητα της δαβιγατράνης σε συνδυασμό με την άσκηση μηχανικών δυνάμεων κατά τη διάρκεια της δοσολογίας και του χειρισμού. Τα δεδομένα της

μελέτης τοξικότητας σε νεαρά ζώα δεν έδειξαν ούτε αυξημένη ευαισθησία στην τοξικότητα ούτε κάποια τοξικότητα ειδικά για τα νεαρά ζώα.

Σε τοξικολογικές μελέτες διάρκειας ζωής σε αρουραίους και ποντίκια, δεν υπήρχαν ενδείξεις για το καρκινικό δυναμικό της δαβιγατράνης έως τις μέγιστες δόσεις των 200 mg/kg.

Η δαβιγατράνη, το ενεργό τμήμα της ετεξιλικής δαβιγατράνης μεθανοσουλφονική, είναι ανθεκτικό στο περιβάλλον.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Τάλκης  
Υπρομελλόζη

#### Κέλυφος καψακίου

Χλωριούχο κάλιο  
Καραγενάνη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Υπρομελλόζη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

18 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

#### Κυψέλη

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

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

#### Κυψέλη

OPA-Alu-PVC/Alu blister που περιέχει 10, 30 ή 60 σκληρά καψάκια.

Διάτρητες κυψέλες OPA-Alu-PVC/Alu που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 και 60 x 1 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

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

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
Λεόν, ΙΣΠΑΝΙΑ

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

EU/1/23/1769/001  
EU/1/23/1769/002  
EU/1/23/1769/003  
EU/1/23/1769/004  
EU/1/23/1769/005  
EU/1/23/1769/006

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Φεβρουάριος 2024  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

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

Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (ως μεθανοσουλφονική).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Μέγεθος 1 (περίπου 19 mm), γαλάζιο αδιαφανές κάλυμμα και γαλάζιο αδιαφανές σώμα, σκληρό καψάκιο γεμάτη με σφαιρίδια λευκού έως κιτρινωπού χρώματος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρωτογενής πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE) σε ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή ολικής αντικατάστασης γόνατος.

Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (NVAF), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), ηλικία  $\geq 75$  ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA Class  $\geq$  II), σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE) και πρόληψη υποτροπής Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και ΠΕ σε ενήλικες.

Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία κάτω των 18 ετών.

Για τις κατάλληλες για την ηλικία μορφές δόσης, βλ. παράγραφο 4.2.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Ποσολογία

Τα καψάκια Dabigatran etexilate Leon Farma μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω που είναι σε θέση να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα. Η δόση που αναφέρεται στον σχετικό δοσολογικό πίνακα ενός σκευάσματος θα πρέπει να συνταγογραφείται με βάση το βάρος και την ηλικία του παιδιού.

Στην αγορά διατίθενται και άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω των 8 ετών:

- Άλλες φαρμακευτικές μορφές μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για τη χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως οι επικαλυμμένοι κόκκοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι σε θέση να καταπιεί μαλακή τροφή.
- Άλλες φαρμακευτικές μορφές όπως η σκόνη και ο διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

### Πρωτογενής πρόληψη της VTE στην ορθοπεδική χειρουργική

Οι συνιστώμενες δόσεις της ετεξλικής δαβιγατράνης και η διάρκεια της θεραπείας για την πρωτογενή πρόληψη της VTE στην ορθοπεδική χειρουργική φαίνονται στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Συστάσεις δόσεων και διάρκεια θεραπείας για την πρωτογενή πρόληψη της VTE στην ορθοπεδική χειρουργική.**

	Έναρξη θεραπείας την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης 1- 4 ώρες μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης	Δόση συντήρησης που ξεκινά την πρώτη ημέρα μετά την επέμβαση	Διάρκεια της δόσης συντήρησης
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης	ένα καψάκιο 110 mg ετεξλικής δαβιγατράνης	220 mg ετεξλικής δαβιγατράνης μία φορά ημερησίως λαμβανόμενα ως 2 καψάκια του 110 mg	10 ημέρες
Ασθενείς μετά από εκλεκτικό ισχίο χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης			28- 35 ημέρες
<b><u>Συνιστάται μείωση της δόσης</u></b>			
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) 30-50 ml/min)	ένα καψάκιο 75 mg ετεξλικής δαβιγατράνης	150 mg ετεξλικής δαβιγατράνης μία φορά ημερησίως λαμβανόμενα ως 2 καψάκια του 75 mg	10 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος) ή 28- 35 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου)
Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα Βεραπαμίλη*, αμιωδαρόνη, κινιδίνη			
Ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω			

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

Και για τις δύο χειρουργικές επεμβάσεις, εάν δεν διασφαλιστεί η αιμόσταση, η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει. Εάν η θεραπεία δεν ξεκινήσει την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, τότε η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα.

#### Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξλική δαβιγατράνη

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται με τον υπολογισμό της κάθαρσης κρεατινίνης (CrCL) πριν από την έναρξη της θεραπείας με ετεξλική δαβιγατράνη, ώστε να αποκλείονται οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. CrCL < 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).
- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να αξιολογείται όταν υπάρχει υποψία μείωσης της

νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. υποβολαιμία, αφυδάτωση και σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

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

#### *Παραληφθείσα δόση*

Συνιστάται να συνεχίσετε με τις υπόλοιπες ημερήσιες δόσεις της ετεξιλικής δαβιγατράνης την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας.

Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για να αναπληρωθούν οι ατομικές δόσεις που παραλείφθηκαν.

#### *Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης*

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν εμφανίσουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

#### *Εναλλαγή*

Θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

Συνιστάται να περιμένετε 24 ώρες μετά την τελευταία δόση πριν από τη μετάβαση από την ετεξιλική δαβιγατράνη σε ένα παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρεντερικά αντιπηκτικά στην ετεξιλική δαβιγατράνη:

Το παρεντερικό αντιπηκτικό θα πρέπει να διακοπεί και την ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν από τη στιγμή που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας ή κατά τη στιγμή της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 ml/min) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

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

*Ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλ. αμοδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη*

Η δοσολογία θα πρέπει να μειωθεί όπως υποδεικνύεται στον πίνακα 1 (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση η ετεξιλική δαβιγατράνη και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ετεξιλικής δαβιγατράνης στα 75 mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

##### *Ηλικιωμένοι*

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

### *Βάρος*

Υπάρχει πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 50 kg ή > 110 kg στη συνιστώμενη ποζολογία. Δεδομένων των διαθέσιμων κλινικών και κινητικών δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή (βλ. παράγραφο 5.2), αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Φύλο*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με NVAF με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF) Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ σε ενήλικες (DVT/PE)

Οι συνιστώμενες δόσεις της ετεξιλικής δαβιγατράνης στις ενδείξεις SPAF, DVT και PE παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

### **Πίνακας 2: Συστάσεις δόσεων για SPAF, DVT και PE.**

	<b>Σύσταση δόσης</b>
Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με NVAF με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)	300 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο 150 mg δύο φορές ημερησίως
Θεραπεία της DVT και ΠΕ, και πρόληψη της υποτροπιάζουσας φλεβοθρόμβωσης και ΠΕ σε ενήλικες (DVT/PE)	300 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές ημερησίως μετά από θεραπεία με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες
<b><u>Συνιστάται μείωση της δόσης</u></b>	
Ασθενείς ηλικίας ≥ 80 ετών	ημερήσια δόση 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης που λαμβάνεται ως ένα καψάκιο 110 mg δύο φορές την ημέρα
Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη	
<b><u>Μείωση της δόσης προς εξέταση</u></b>	
Ασθενείς μεταξύ 75- 80 ετών	η ημερήσια δόση της ετεξιλικής δαβιγατράνης των 300 mg ή 220 mg θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την ατομική 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 DVT/PE η σύσταση για τη χρήση 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης που λαμβάνεται ως ένα καπάκιο των 110 mg δύο φορές ημερησίως βασίζεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις και δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το κλινικό περιβάλλον. Βλέπε παρακάτω και τις παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2.

Σε περίπτωση δυσανεξίας στην ετεξιλική δαβιγατράνη, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να συμβουλευθούν αμέσως τον θεράποντα ιατρό τους προκειμένου να μεταβούν σε εναλλακτικές αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή ή για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση/ΠΕ.

#### *Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη*

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται με τον υπολογισμό της κάθαρσης κρεατινίνης (CrCL) πριν από την έναρξη της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη, ώστε να αποκλείονται οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. CrCL < 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).
- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να αξιολογείται όταν υπάρχει υποψία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. υποβολαιμία, αφυδάτωση και σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη τουλάχιστον μία φορά το χρόνο ή συχνότερα ανάλογα με τις ανάγκες σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία θα μπορούσε να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (π.χ. υποβολαιμία, αφυδάτωση και σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης ορισμένων 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, DVT και PE παρουσιάζεται στον πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Διάρκεια χρήσης για SPAF και DVT/PE.**

Ενδειξη	Διάρκεια χρήσης
SPAF	Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί μακροπρόθεσμα.
DVT/PE	Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4). Η σύντομη διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και η μεγαλύτερη διάρκεια θα πρέπει να βασίζεται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή σε ιδιοπαθή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή ΠΕ.

### *Παραληφθείσα δόση*

Μια ξεχασμένη δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Από 6 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση και μετά, η ξεχασμένη δόση θα πρέπει να παραλείπεται. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για να αναπληρωθούν οι μεμονωμένες δόσεις που παραλείφθηκαν.

### *Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης*

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν εμφανίσουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

### *Εναλλαγή*

Θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

Συνιστάται να περιμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση πριν από τη μετάβαση από την ετεξιλική δαβιγατράνη σε ένα παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρεντερικά αντιπηκτικά στην ετεξιλική δαβιγατράνη:

Το παρεντερικό αντιπηκτικό θα πρέπει να διακόπτεται και την ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινά 0- 2 ώρες πριν από τη στιγμή που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας ή κατά τη στιγμή της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA):

Ο χρόνος έναρξης της VKA θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση το CrCL ως εξής:

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

Επειδή η ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να επηρεάσει το Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR), ο INR θα αντικατοπτρίζει καλύτερα την επίδραση της VKA μόνο αφού η ετεξιλική δαβιγατράνη έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Μέχρι τότε, οι τιμές του INR θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

VKA στην ετεξιλική δαβιγατράνη:

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

### *Καρδιοανάνταξη (SPAF)*

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν στην ετεξιλική δαβιγατράνη ενώ υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

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

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως.

### *Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση στεντ (SPAF)*

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά αφού επιτευχθεί αιμόσταση (βλ. παράγραφο 5.1).

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι*

Για τις τροποποιήσεις της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό βλ. πίνακα 2 ανωτέρω.

### *Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας*

Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας). Η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να αποφασίζεται κατά την κρίση του ιατρού, μετά από αξιολόγηση του δυνητικού οφέλους και του κινδύνου για έναν μεμονωμένο ασθενή (βλ. πίνακα 2 ανωτέρω). Μια εξέταση πήξης (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που προκαλείται από υπερβολική έκθεση στη δαβιγατράνη. Όταν εντοπίζεται υπερβολική έκθεση στη δαβιγατράνη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται μειωμένη δόση 220 mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές ημερησίως. Όταν εμφανιστεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Για τα άτομα με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης λόγω του αυξημένου κινδύνου μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. παραπάνω πίνακα 2 και παράγραφο 4.4).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 ml/min) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν απαιτείται προσαρμογή 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 που λαμβάνονται ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές ημερησίως. Ωστόσο, για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε 220 mg λαμβανόμενο ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

### *Ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλ. αμιοδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την ταυτόχρονη χρήση αμιοδαρόνης ή κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Συνιστάται μείωση της δόσης για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη (βλ. πίνακα 2 ανωτέρω και παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση την ετεξιλική δαβιγατράνη και η βεραπαμίλη θα πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

### *Βάρος*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2), αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 50 kg (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Φύλο*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της πρόληψης του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με NVAf.

#### Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς

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

Τα καψάκια ετεξιλικής δαβιγατράνης πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το μεσοδιάστημα χορήγησης της δόσης θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση των καψακίων ετεξιλικής δαβιγατράνης βασίζεται στο βάρος και την ηλικία του ασθενούς, όπως φαίνεται στον πίνακα 4. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με το βάρος και την ηλικία καθώς εξελίσσεται η θεραπεία.

Για συνδυασμούς βάρους και ηλικίας που δεν αναφέρονται στον πίνακα δοσολογίας δεν μπορεί να δοθεί σύσταση δοσολογίας.

#### **Πίνακας 4: Εφάπαξ και συνολική ημερήσια δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης σε χιλιοστόγραμμα (mg) ανά βάρος σε χιλιόγραμμα (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς.**

Συνδυασμοί βάρους/ηλικίας		Ενιαία δόση σε mg	Συνολική ημερήσια δόση
Βάρος σε kg	Ηλικία σε έτη		
11 έως < 13	8 έως < 9	75	150
13 έως < 16	8 έως < 11	110	220
16 έως < 21	8 έως < 14	110	220
21 έως < 26	8 έως < 16	150	300
26 έως < 31	8 έως < 18	150	300
31 έως < 41	8 έως < 18	185	370
41 έως < 51	8 έως < 18	220	440
51 έως < 61	8 έως < 18	260	520
61 έως < 71	8 έως < 18	300	600
71 έως < 81	8 έως < 18	300	600
> 81	10 έως < 18	300	600

Ενιαίες δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων από ένα καψάκια:

300 mg: δύο καψάκια των 150 mg ή τέσσερα καψάκια των 75 mg

260 mg: ένα καψάκιο 110 mg συν ένα καψάκιο 150 mg ή ένα καψάκιο 110 mg συν δύο καψάκια 75 mg

220 mg: ως δύο καψάκια των 110 mg

185 mg: ως ένα καψάκιο 75 mg συν ένα καψάκιο 110 mg

150 mg: ως ένα καψάκιο 150 mg ή δύο καψάκια των 75 mg

#### Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) θα πρέπει να εκτιμάται χρησιμοποιώντας τον τύπο Schwartz (η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κρεατινίνης πρέπει να ελέγχεται από το τοπικό εργαστήριο).

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR < 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς με eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 4.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται σε ορισμένες κλινικές



καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση και με ορισμένες συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές κ.λπ.).

#### Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

#### Παραληφθείσα δόση

Μια ξεχασμένη δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Από 6 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση και μετά, η ξεχασμένη δόση θα πρέπει να παραλείπεται.

Ποτέ δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για να αναπληρωθούν οι μεμονωμένες δόσεις που παραλείφθηκαν.

#### Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερώνονται να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν ο ασθενής εμφανίσει γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Εναλλαγή

Θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

Συνιστάται να περιμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση πριν από τη μετάβαση από την ετεξιλική δαβιγατράνη σε ένα παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρεντερικά αντιπηκτικά στην ετεξιλική δαβιγατράνη:

Το παρεντερικό αντιπηκτικό θα πρέπει να διακόπτεται και την ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινά 0- 2 ώρες πριν από τη στιγμή που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας ή κατά τη στιγμή της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA):

Οι ασθενείς θα πρέπει να αρχίσουν την VKA 3 ημέρες πριν από τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

Επειδή η ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να επηρεάσει το Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR), το INR θα αντικατοπτρίζει καλύτερα την επίδραση της VKA μόνο μετά τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης για τουλάχιστον 2 ημέρες. Μέχρι τότε, οι τιμές του INR θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

VKA στην ετεξιλική δαβιγατράνη:

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

#### Μέθοδος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση από το στόμα.

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να μην ανοίγουν το καψάκιο, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 5.2).

### **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/1.73m<sup>2</sup> σε παιδιατρικούς ασθενείς

- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μείζονα αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχον ή πρόσφατο γαστρεντερικό έλκος, παρουσία κακοήθων νεοπλασιών με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη εγκεφαλική ή νωτιαία κάκωση, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, τη σπονδυλική στήλη ή την οφθαλμολογία, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς ή πιθανούς κιστούς του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδοσπονδυλικές ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη κ.λπ.) εκτός από ειδικές περιπτώσεις Πρόκειται για αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2), όταν η UFH χορηγείται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν η UFH χορηγείται κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να επηρεάσει την επιβίωση
- Ταυτόχρονη θεραπεία με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς της P-gp: συστηματική 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

##### Αιμορραγικός κίνδυνος

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 των αιμοπεταλίων. Αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή/και του αιματοκρίτη ή της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να οδηγεί σε αναζήτηση αιμορραγικού σημείου.

Για ενήλικες ασθενείς σε καταστάσεις απειλητικής για τη ζωή ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης, είναι διαθέσιμος ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη. Για ενήλικες ασθενείς, το φρέσκο ολικό αίμα ή το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, η συγκέντρωση παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένων ή μη ενεργοποιημένων), ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa ή τα συμπυκνώματα αιμοπεταλίων είναι άλλες πιθανές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Σε κλινικές μελέτες, η ετεξιλική δαβιγατράνη συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας. Αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους ( $\geq 75$  ετών) για το δοσολογικό σχήμα των 150 mg δύο φορές ημερησίως. Περαιτέρω παράγοντες κινδύνου (βλ. επίσης πίνακα 5) περιλαμβάνουν τη συγχρήγηση με αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως η κλοπιδογρέλη και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), καθώς και την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

##### *Παράγοντες κινδύνου*

Ο πίνακας 5 συνοψίζει τους παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

##### **Πίνακας 5: Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.**

	Παράγοντας κινδύνου
Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία $\geq 75$ ετών

<p>Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα δαβιγατράνης στο πλάσμα</p>	<p><u>Μείζων:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς (30- 50 ml/min CrCL)</li> <li>• Ισχυροί αναστολείς της P-gr (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5)</li> <li>• Ήπια έως μέτρια συγχορήγηση αναστολέων της P-gr (π.χ. αμιοδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και τικαγρελόρη- βλ. παράγραφο 4.5).</li> </ul> <p><u>Ελάσσων:</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>• ASA και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως η κλοπιδογρέλη</li> <li>• ΜΣΑΦ</li> <li>• SSRIs ή SNRIs</li> <li>• Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επηρεάσουν την αιμόσταση</li> </ul>
<p>Ασθένειες/διαδικασίες με ειδικές αιμορραγικοί κίνδυνοι</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές της πήξης</li> <li>• Θρομβοπενία ή λειτουργικά ελαττώματα αιμοπεταλίων</li> <li>• Πρόσφατη βιοψία, σοβαρό τραύμα</li> <li>• Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα</li> <li>• Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση</li> </ul>

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ενήλικες ασθενείς < 50 kg (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξλικής 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 αντιμετώπιση του αιμορραγικού κινδύνου*

Για τη διαχείριση των επιπλοκών αιμορραγίας, βλ. επίσης παράγραφο 4.9.

#### *Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου*

Η παρουσία βλαβών, παθήσεων, διαδικασιών ή/και φαρμακολογικής θεραπείας (όπως ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακά, SSRI και SNRI, βλ. παράγραφο 4.5), οι οποίες αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί των κινδύνων αιμορραγίας.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ενεργό μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των κινδύνων αιμορραγίας.

#### *Στενή κλινική παρακολούθηση*

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ιδίως εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 5 ανωτέρω). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται όταν η ετεξλική δαβιγατράνη συγχορηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς της P-gr) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, κυρίως σε ασθενείς

με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία αιμορραγίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόψουν η ετεξλική δαβιγατράνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Όταν εμφανίζονται σοβαρές αιμορραγίες, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, να διερευνάται η πηγή της αιμορραγίας και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη.

#### Χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων

Η χορήγηση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) μπορεί να εξεταστεί για την πρόληψη της γαστρεντερικής αιμορραγίας. Στην περίπτωση παιδιατρικών ασθενών πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές συστάσεις<sup>44</sup> esylate<sup>44</sup> για τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων.

#### Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Παρόλο που το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικά συνήθη αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με τη δαβιγατράνη αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη για την ανίχνευση υπερβολικά υψηλής έκθεσης στη δαβιγατράνη παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου. Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξης της εκαρονίνης (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των δοκιμών (βλ. παράγραφο 5.1). Η δοκιμασία του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς που λαμβάνουν ετεξλική δαβιγατράνη και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις του INR. Ως εκ τούτου, δεν θα πρέπει να διενεργούνται δοκιμασίες INR.

Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται τα όρια της δοκιμασίας πήξης σε επίπεδο κατώτατου ορίου για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Δεν είναι γνωστά τα αντίστοιχα όρια για τους παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

**Πίνακας 6: Κατώτατα όρια δοκιμασίας πήξης στην κατώτατη τιμή για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.**

Δοκιμή (κατώτατη τιμή)	Ενδειξη	
	Πρωτογενής πρόληψη της VTE στην ορθοπεδική χειρουργική	SPAF και DVT/PE
dTT [ng/mL]	> 67	> 200
ECT [x-πλάσιο ανώτερο όριο του]	Δεν υπάρχουν στοιχεία	> 3
aPTT [x-πλάσιο ανώτερο όριο του]	> 1.3	> 2
INR	Δεν πρέπει να εκτελείται	Δεν πρέπει να εκτελείται

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

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

### Χειρουργικές επεμβάσεις και παρεμβάσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ετεξιλική δαβιγατράνη και υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατικές διαδικασίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να απαιτούν την προσωρινή διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν στην ετεξιλική δαβιγατράνη ενώ υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η θεραπεία διακόπτεται προσωρινά για παρεμβάσεις και δικαιολογείται η αντιπηκτική παρακολούθηση. Η κάθαρση της δαβιγατράνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από οποιοδήποτε επεμβάσεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις μια εξέταση πήξης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1) μπορεί να βοηθήσει να καθοριστεί εάν η αιμόσταση εξακολουθεί να είναι διαταραγμένη.

### *Χειρουργική επέμβαση έκτακτης ανάγκης ή επείγουσες διαδικασίες*

Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή του αποτελέσματος της αντιπηκτικής δράσης, ο ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδारουσιζουμάμπη) στη δαβιγατράνη είναι διαθέσιμος για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδारουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη.

Η αναστροφή της θεραπείας με δαβιγατράνη εκθέτει τους ασθενείς στον θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου 24 ώρες μετά τη χορήγηση της ιδारουσιζουμάμπης, εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

### *Υποξεία χειρουργική επέμβαση/παρεμβάσεις*

Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Μια χειρουργική επέμβαση/παρέμβαση θα πρέπει να καθυστερήσει εάν είναι δυνατόν μέχρι τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η χειρουργική επέμβαση δεν μπορεί να καθυστερήσει ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντος χαρακτήρα της επέμβασης.

### *Επιλεκτική χειρουργική επέμβαση*

Εάν είναι δυνατόν, η ετεξιλική δαβιγατράνη πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες. Σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα χειρουργική επέμβαση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της ετεξιλικής δαβιγατράνης 2-4 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

Ο πίνακας 7 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες για ενήλικες ασθενείς.

### **Πίνακας 7: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες για ενήλικες ασθενείς.**

<b>Νεφρική λειτουργία</b>	<b>Εκτιμώμενος χρόνος ημιζωής</b>	<b>Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση</b>
---------------------------	-----------------------------------	---

(CrCL σε mL/min)	(ώρες)	Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μεγάλη χειρουργική επέμβαση	Τυπικός 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 διαδικασίες για παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον πίνακα 8.

**Πίνακας 8: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες για παιδιατρικούς ασθενείς.**

Νεφρική λειτουργία (eGFR σε mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Διακοπή της δαβιγατράνης πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση
> 80	24 ώρες πριν
50- 80	2 ημέρες πριν
< 50	Αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

*Σπονδυλική αναισθησία/επιδερμική αναισθησία/οσφουονωτιαία παρακέντηση*

Διαδικασίες όπως η νωτιαία αναισθησία μπορεί να απαιτούν πλήρη αιμοστατική λειτουργία.

Ο κίνδυνος σπονδυλικού ή επισκληρίδιου αιματώματος μπορεί να αυξηθεί σε περιπτώσεις τραυματικής ή επαναλαμβανόμενης παρακέντησης και από την παρατεταμένη χρήση επισκληρίδιων καθετήρων. Μετά την αφαίρεση ενός καθετήρα, πρέπει να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον Πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης της ετεξιλικής δαβιγατράνης πρέπει να παρέλθουν 2 ώρες. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνές παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα σπονδυλικού ή επισκληρίδιου αιματώματος.

*Μετεγχειρητική φάση*

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να συνεχιστεί/ξεκινήσει μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατό, εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση και έχει αποκατασταθεί επαρκής αιμόσταση.

Οι ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή οι ασθενείς με κίνδυνο υπερέκθεσης, ιδίως οι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. επίσης πίνακα 5), θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο χειρουργικής θνησιμότητας και με εγγενείς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε αυτούς τους ασθενείς και επομένως θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου. Ως εκ τούτου, η θεραπεία δεν συνιστάται.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 ULN αποκλείστηκαν από τις κύριες μελέτες. Δεν υπάρχει

διαθέσιμη εμπειρία θεραπείας για αυτόν τον υποπληθυσμό ασθενών και, ως εκ τούτου, η χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Η ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση επαγωγέων της P-gp αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης στο πλάσμα και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

#### Ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

Τα από στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης (DOACs), συμπεριλαμβανομένου της ετεξιλικής δαβιγατράνης, δεν συνιστώνται για ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης που έχουν διαγνωστεί με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο. Ειδικότερα για τους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό λύκου, αντισώματα καρδιολιπίνης και αντισώματα κατά της β2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs θα μπορούσε να συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά υποτροπιάζοντα θρομβωτικά επεισόδια σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K.

#### Έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)

Στη μελέτη φάσης III RE-LY (SPAF, βλ. παράγραφο 5.1) το συνολικό ποσοστό MI ήταν 0,82, 0,81 και 0,64 % / έτος για την ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως, η ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως και τη βαρφαρίνη, αντίστοιχα, αύξηση του σχετικού κινδύνου για τη δαβιγατράνη κατά 29 % και 27 % σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Ανεξάρτητα από τη θεραπεία, ο υψηλότερος απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης MI παρατηρήθηκε στις ακόλουθες υποομάδες, με παρόμοιο σχετικό κίνδυνο: ασθενείς με προηγούμενο MI, ασθενείς  $\geq 65$  ετών με διαβήτη ή στεφανιαία νόσο, ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $< 40$  % και ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Επιπλέον, παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος MI σε ασθενείς που έπαιρναν ταυτόχρονα ASA συν κλοπιδογρέλη ή μόνο κλοπιδογρέλη.

Στις τρεις ενεργές ελεγχόμενες μελέτες φάσης III για DVT/PE, αναφέρθηκε υψηλότερο ποσοστό MI στους ασθενείς που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη από ό,τι σε εκείνους που έλαβαν βαρφαρίνη: 0,4% έναντι 0,2% στις βραχυπρόθεσμες μελέτες RE-COVER και RE-COVER II και 0,8% έναντι 0,1% στη μακροπρόθεσμη μελέτη RE-MEDY. Η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτή τη μελέτη ( $p=0,022$ ).

Στη μελέτη RE-SONATE, η οποία συνέκρινε η ετεξιλική δαβιγατράνη με το εικονικό φάρμακο, το ποσοστό MI ήταν 0,1% για τους ασθενείς που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη και 0,2% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### Ενεργοί καρκινοπαθείς (DVT/PE, παιδιατρική VTE)

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Για ορισμένους πολύ συγκεκριμένους παιδιατρικούς ασθενείς, π.χ. ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου όπου μπορεί να επηρεαστεί η απορρόφηση, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση αντιπηκτικού με παρεντερική οδό χορήγησης.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Αλληλεπιδράσεις μεταφορέων

Η ετεξιλική δαβιγατράνη είναι υπόστρωμα για τον μεταφορέα εκροής P-gp. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gp (βλ. πίνακα 9) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα.

Εάν δεν περιγράφεται διαφορετικά, απαιτείται στενή παρακολούθηση (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν τη δαβιγατράνη συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς της P-gp. Μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης σε συνδυασμό με ορισμένους αναστολείς της P-gp (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 5.1).

**Πίνακας 9: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέων.**

<u>Αναστολείς της P-gp</u>	
<i>Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοκοναζόλη	Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές $AUC_{0-\infty}$ και $C_{max}$ της δαβιγατράνης κατά 2,38 φορές και 2,35 φορές, αντίστοιχα, μετά από εφάπαξ δόση 400 mg από το στόμα και κατά 2,53 φορές και 2,49 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος χορήγηση 400 mg κετοκοναζόλης άπαξ ημερησίως.
Δρονεδαρόνης	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα συνολικές οι τιμές $AUC_{0-\infty}$ και $C_{max}$ της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση 400 mg δρονεδαρόνης bid και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από εφάπαξ χορήγηση 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> μπορεί να αναμένεται παρόμοιο αποτέλεσμα όπως με την κετοκοναζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη / Πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με τον συνδυασμό σταθερής δόσης της. Οι αναστολείς της P-gp γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την έκθεση της δαβιγατράνης και μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση</i>	
Τακρόλιμους	Το τακρόλιμους έχει βρεθεί <i>in vitro</i> ότι έχει παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής επίδρασης στην P-gp όπως αυτή που παρατηρείται με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με τακρόλιμους. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά δεδομένα με ένα άλλο υπόστρωμα της P-gp (εβερόλιμους) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gp με το τακρόλιμους είναι ασθενέστερη από εκείνη που παρατηρείται με ισχυρούς αναστολείς της P-gp.
<i>Προφυλάξεις σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</i>	



Βεραπαμίλη	<p>Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη (150 mg) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από το στόμα, η <math>C_{max}</math> και η AUC της δαβιγατράνης αυξήθηκαν, αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής διαφέρει ανάλογα με τον χρόνο χορήγησης και το σκεύασμα της βεραπαμίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p> <p>Η μεγαλύτερη αύξηση της έκθεσης στη δαβιγατράνη παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση ενός σκευάσματος βεραπαμίλης άμεσης αποδέσμευσης που χορηγήθηκε μία ώρα πριν από τη λήψη της ετεξιλικής δαβιγατράνης (αύξηση της <math>C_{max}</math> κατά περίπου 2,8 φορές και της AUC κατά περίπου 2,5 φορές). Η επίδραση μειώθηκε προοδευτικά με τη χορήγηση ενός σκευάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της <math>C_{max}</math> κατά περίπου 1,9 φορές και της AUC κατά περίπου 1,7 φορές) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων βεραπαμίλης (αύξηση της <math>C_{max}</math> κατά περίπου 1,6 φορές και AUC περίπου 1,5 φορές).</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά η ετεξιλική δαβιγατράνη (αύξηση της <math>C_{max}</math> 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 η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε με μία εφάπαξ από του στόματος δόση 600 mg αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη της DEA παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητοι. Η AUC και η <math>C_{max}</math> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα αλληλεπίδρασης μπορεί να υπάρχει για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
Κινιδίνη	<p>Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε 2<sup>nd</sup> ώρες μέχρι συνολική δόση 1 000 mg. Η ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγήθηκε δύο φορές ημερησίως επί 3 διαδοχικές ημέρες, την 3<sup>η</sup> ημέρα είτε με είτε χωρίς κινιδίνη. Η <math>AUC_{t,ss}</math> και η <math>C_{max,ss}</math> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά μέσο όρο κατά 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα, με την ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
Κλαριθρομυκίνη	<p>Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές ημερησίως) χορηγήθηκε μαζί με ετεξιλική δαβιγατράνη σε υγιείς εθελοντές, αύξηση της AUC κατά περίπου 1,19 φορές και παρατηρήθηκε αύξηση της <math>C_{max}</math> κατά περίπου 1,15 φορές.</p>
Τικαγρελόρη	<p>Όταν συγχωρηγήθηκε εφάπαξ δόση 75 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης ταυτόχρονα με μια δόση φόρτισης 180 mg τικαγρελόρης, η AUC και η <math>C_{max}</math> 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-πλάσια και 1,46-πλάσια για τη <math>C_{max}</math> και την AUC, αντίστοιχα.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση δόσης φόρτωσης 180 mg τικαγρελόρης και 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (σε σταθερή κατάσταση) αύξησε τις <math>AUC_{t,ss}</math> και <math>C_{max,ss}</math> της δαβιγατράνης κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη που χορηγήθηκε μόνη της. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg τικαγρελόρης χορηγήθηκε 2 ώρες μετά τα 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (σε σταθερή κατάσταση), η αύξηση της <math>AUC_{t,ss}</math> και της <math>C_{max,ss}</math> της δαβιγατράνης μειώθηκε σε 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη που χορηγήθηκε μόνο του. Αυτή η κλιμακωτή λήψη είναι η συνιστώμενη χορήγηση για την έναρξη της τικαγρελόρης με δόση φόρτωσης.</p> <p>Ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg τικαγρελόρης b.i.d. (δόση συντήρησης) με τα 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης αύξησαν τις προσαρμοσμένες <math>AUC_{t,ss}</math> και <math>C_{max,ss}</math> της δαβιγατράνης 1,26 φορές και 1,29 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη που χορηγήθηκε μόνη της.</p>

Ποσακοναζόλη	Η ποζακοναζόλη αναστέλλει επίσης σε κάποιο βαθμό την P-gr, αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχորηγείται με ποζακοναζόλη.
<b>Επαγωγείς της P-gr</b>	
<i>Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση.</i>	
π.χ. ριφαμπικίνη, Βαλσαμόχορτο (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση δαβιγατράνης. Προχορήγηση του επαγωγέα του ανιχνευτή ριφαμπικίνη σε δόση 600 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες μείωσε τη συνολική μέγιστη και συνολική έκθεση στη δαβιγατράνη κατά 65,5 % και 67 %, αντίστοιχα. Η επαγωγική επίδραση μειώθηκε με αποτέλεσμα η έκθεση στη δαβιγατράνη να είναι κοντά στην τιμή αναφοράς την 7η ημέρα μετά τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας μετά από άλλες 7 ημέρες.
<b>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</b>	
<i>Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση</i>	
π.χ. ριτοναβίρη και τους συνδυασμούς της με άλλα αναστολείς πρωτεασών	Αυτά επηρεάζουν την P-gr (είτε ως αναστολέας είτε ως επαγωγέας). Δεν έχουν μελετηθεί και δεν συνιστώνται επομένως για ταυτόχρονη θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη.
<b>Υπόστρωμα P-gr</b>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη διγοξίνη και κλινικά σημαντικές αλλαγές στην έκθεση στη δαβιγατράνη.

#### Αντιπηκτικά και φάρμακα κατά της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων

Δεν υπάρχει καμία ή υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία με τις ακόλουθες θεραπείες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με την ετεξιλική δαβιγατράνη: αντιπηκτικά όπως η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και τα παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη, desirudin), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης K, ριβαροξαβάνη ή άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3), και φαρμακευτικά προϊόντα κατά της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, πρασουγκρέλη, τικαγκρελόρη, δεξτράνη και σουλφινπυραζόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν στη μελέτη φάσης III RE-LY (βλ. παράγραφο 5.1) παρατηρήθηκε ότι η ταυτόχρονη χρήση άλλων από του στόματος ή παρεντερικά χορηγούμενων αντιπηκτικών αυξάνει τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας τόσο με την ετεξιλική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη κατά περίπου 2,5 φορές, κυρίως σε σχέση με καταστάσεις κατά τη μετάβαση από ένα αντιπηκτικό σε άλλο (βλ. παράγραφο 4.3). Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών, ASA ή κλοπιδογρέλης περίπου διπλασίασε τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας τόσο με την ετεξιλική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η UFH μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.3).

#### **Πίνακας 10: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα κατά της**

## συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ που χορηγούνται για βραχυπρόθεσμη αναλγησία έχει αποδειχθεί ότι δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ετεξλική δαβιγατράνη. Με χρόνια χρήση στη μελέτη RE-LY, τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50 % τόσο στην ετεξλική δαβιγατράνη όσο και στη βαρφαρίνη.
Κλοπιδογρέλη	Σε νεαρούς υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση ετεξλικής δαβιγατράνης και κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων τριχοειδικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπλέον, η AUC <sub>τ,ss</sub> και η C <sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης και τα μέτρα πήξης για την επίδραση της δαβιγατράνης ή η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ως μέτρο της επίδρασης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα συγκρίνοντας τη συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης 300 mg ή 600 mg κλοπιδογρέλης, η AUC <sub>τ,ss</sub> και η C <sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 30- 40 % (βλ. παράγραφο 4.4) .
ASA	Η συγχορήγηση ASA και 150 mg ετεξλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12 % σε 18 % και 24 % με 81 mg και 325 mg ASA, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).
LMWH	Η ταυτόχρονη χρήση LMWHs, όπως η ενοξαπαρίνη και την ετεξλική δαβιγατράνη δεν έχουν διερευνηθεί ειδικά. Μετά τη μετάβαση από την 3ήμερη θεραπεία με άπαξ ημερησίως 40 mg ενοξαπαρίνης s.c., 24 ώρες μετά την τελευταία δόση ενοξαπαρίνης η έκθεση στη δαβιγατράνη ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από εκείνη μετά τη χορήγηση της ετεξλικής δαβιγατράνης (εφάπαξ δόση 220 mg) μόνο. Παρατηρήθηκε υψηλότερη αντι-Fxa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση ετεξλικής δαβιγατράνης με προθεραπεία με ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με εκείνη μετά από θεραπεία μόνο με ετεξλική δαβιγατράνη. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στην επίδραση μεταφοράς της θεραπείας με ενοξαπαρίνη και θεωρείται ότι δεν έχει κλινική σημασία. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες που σχετίζονται με τη δαβιγατράνη δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία με ενοξαπαρίνη.

## Άλλες αλληλεπιδράσεις

### Πίνακας 11: Άλλες αλληλεπιδράσεις.

<u>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI)</u>	
SSRIs, SNRIs	Οι SSRIs και SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας στην RE-LY σε όλες τις ομάδες
<u>Ουσίες που επηρεάζουν το γαστρικό pH</u>	
Παντοπραζόλη	Όταν η ετεξλική δαβιγατράνη συγχορηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση της AUC της δαβιγατράνης κατά περίπου 30 %. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχορηγήθηκαν με την ετεξλική δαβιγατράνη σε κλινικές μελέτες και η ταυτόχρονη θεραπεία με PPI δεν φαίνεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα της ετεξλικής δαβιγατράνης.
Ρανιτιδίνη	Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με την ετεξλική δαβιγατράνη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης της δαβιγατράνης.

## Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με το μεταβολικό προφίλ της ετεξλικής δαβιγατράνης και της δαβιγατράνης

Η ετεξλική δαβιγατράνη και τη δαβιγατράνη δεν μεταβολίζονται από το σύστημα του κυτοχρώματος

P450 και δεν έχουν *in vitro* επιδράσεις στα ανθρώπινα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται συναφείς αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με τη δαβιγατράνη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.

##### Κύηση

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός δεδομένων από τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

##### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της δαβιγατράνης στα βρέφη κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο.

Σε μελέτες σε ζώα παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των θηλυκών με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης της απώλειας πριν από την εμφύτευση σε 70 mg/kg (που αντιπροσωπεύει 5 φορές υψηλότερο επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα σε σύγκριση με τους ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις στη γυναικεία γονιμότητα. Δεν υπήρξε καμία επίδραση στην ανδρική γονιμότητα. Σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (που αντιπροσωπεύουν 5- έως 10 φορές υψηλότερο επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα σε σχέση με τους ασθενείς), παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου και της εμβρυοεμβρυϊκής βιωσιμότητας μαζί με αύξηση των εμβρυϊκών παραλλαγών σε αρουραίους και κουνέλια. Στην προ- και μεταγεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση της εμβρυϊκής θνησιμότητας σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (δόση που αντιστοιχεί σε επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα 4 φορές υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ετεξιλική δαβιγατράνη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες συνολικά σε περίπου 64 000 ασθενείς, περίπου 35 000 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη.

Συνολικά, περίπου το 9 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ισχίου ή γόνατος (βραχυπρόθεσμη θεραπεία έως 42 ημέρες), το 22 % των ασθενών με

κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής (μακροπρόθεσμη θεραπεία έως 3 έτη), το 14 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για DVT/PE και το 15 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για την πρόληψη DVT/PE παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα είναι οι αιμορραγίες που συμβαίνουν περίπου στο 14 % των ασθενών που υποβάλλονται σε βραχυπρόθεσμη θεραπεία για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, στο 16,6 % των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής και στο 14,4 % των ενήλικων ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία για DVT/PE. Επιπλέον, αιμορραγία εμφανίστηκε στο 19,4 % των ασθενών στη μελέτη πρόληψης DVT/PE RE- MEDY (ενήλικες ασθενείς) και στο 10,5 % των ασθενών στη μελέτη πρόληψης DVT/PE RE-SONATE (ενήλικες ασθενείς).

Δεδομένου ότι οι πληθυσμοί ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία στις τρεις ενδείξεις δεν είναι συγκρίσιμοι και τα αιμορραγικά συμβάντα κατανέμονται σε διάφορες κατηγορίες οργάνων συστήματος (SOC), μια συνοπτική περιγραφή της μείζονος και οποιασδήποτε αιμορραγίας αναλύεται ανά ένδειξη και παρέχεται στους πίνακες 13- 17 παρακάτω.

Αν και η συχνότητα εμφάνισης σε κλινικές μελέτες είναι χαμηλή, μπορεί να εμφανιστεί μείζων ή σοβαρή αιμορραγία και, ανεξάρτητα από την εντόπιση, μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία, απειλητική για τη ζωή ή ακόμη και θανατηφόρα αποτελέσματα.

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 12 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από μελέτες και δεδομένα μετά την κυκλοφορία στις ενδείξεις πρωτογενής πρόληψη VTE μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, θεραπεία DVT/PE και πρόληψη DVT/PE. Ταξινομούνται υπό τις επικεφαλίδες System Organ Class (SOC) και συχνότητα με την ακόλουθη σύμβαση: 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		
<b>SOC / Προτιμώμενος όρος.</b>	<b>Πρωτογενής VTE πρόληψη μετά από χειρουργική αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος</b>	<b>Εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική πρόληψη εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή</b>	<b>DVT/PE θεραπεία και πρόληψη DVT/PE</b>
<b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b>			
Αναιμία	όχι συχνές	συχνές	όχι συχνές
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	συχνές	όχι συχνές	με βάση
Θρομβοπενία	σπάνιες	όχι συχνές	σπάνιες
Μειωμένος αιματοκρίτης	όχι συχνές	σπάνιες	με βάση
Ουδετεροπενία	με βάση	με βάση	με βάση
Ακοκκιοκυττάρωση	με βάση	με βάση	με βάση
<b>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Υπερευαισθησία σε φάρμακα	όχι συχνές	όχι συχνές	όχι συχνές
Εξάνθημα	σπάνιες	όχι συχνές	όχι συχνές
Κνησμός	σπάνιες	όχι συχνές	όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	σπάνιες	σπάνιες	σπάνιες
Αγγειοοίδημα	σπάνιες	σπάνιες	σπάνιες
Κνίδωση	σπάνιες	σπάνιες	σπάνιες
Βρογχόσπασμος	με βάση	με βάση	με βάση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			

Ενδοκρανιακή αιμορραγία	σπάνιες	όχι συχνές	σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές			
Αιμάτωμα	όχι συχνές	όχι συχνές	όχι συχνές συχνές
Αιμορραγία	σπάνιες	όχι συχνές	όχι συχνές
Αιμορραγία τραύματος	όχι συχνές	-	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου			
Επίσταξη	όχι συχνές	συχνές	συχνές
Αιμόπτυση	σπάνιες	όχι συχνές	όχι συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές			
Γαστρεντερικό αιμορραγία	όχι συχνές	συχνές	συχνές
Κοιλιακός πόνος	σπάνιες	συχνές	όχι συχνές
Διάρροια	όχι συχνές	συχνές	όχι συχνές
Δυσπεψία	σπάνιες	συχνές	συχνές
Ναυτία	όχι συχνές	συχνές	όχι συχνές
Ορθική αιμορραγία	όχι συχνές	όχι συχνές	συχνές
Αιμορραγία αιμορροΐδων	όχι συχνές	όχι συχνές	όχι συχνές
Γαστρεντερικό έλκος, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	σπάνιες	όχι συχνές	όχι συχνές
Γαστροοισοφαγίτιδα	σπάνιες	όχι συχνές	όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ασθένεια	σπάνιες	όχι συχνές	όχι συχνές
Εμετός	όχι συχνές	όχι συχνές	όχι συχνές
Δυσφαγία	σπάνιες	όχι συχνές	σπάνιες
Ηπατοχολικές διαταραχές			
Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία/ Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	όχι συχνές	όχι συχνές	όχι συχνές
Αμινοτρανσφεράση αλανίνης αυξημένο	όχι συχνές	όχι συχνές	όχι συχνές
Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένο	όχι συχνές	όχι συχνές	όχι συχνές
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	όχι συχνές	σπάνιες	όχι συχνές
Υπερβιλιρουβιναιμία	όχι συχνές	σπάνιες	με βάση
Διαταραχή του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Αιμορραγία του δέρματος	όχι συχνές	συχνές	συχνές συχνές χνή
Αλωπεκία	με βάση	με βάση	με βάση
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού			
Αιμάρθρωση	όχι συχνές	σπάνιες	όχι συχνές
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος			
Γενετικό ουρολογικό	όχι συχνές	συχνές	Συχνές
αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της αιματουρία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			
Αιμορραγία στη θέση ένεσης	σπάνιες	σπάνιες	σπάνιες
Αιμορραγία στη θέση ένεσης	σπάνιες	σπάνιες	σπάνιες
Αιματηρή απόρριψη	σπάνιες	-	
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση			
Τραυματική αιμορραγία	όχι συχνές	σπάνιες	όχι συχνές
Αιμορραγία στο σημείο της τομής	σπάνιες	σπάνιες	σπάνιες
Μετεγχειρητικό ιμάτωμα	όχι συχνές	-	-
Μετά τη διαδικασία αιμορραγία	όχι συχνές	-	

Μετεγχειρητική αναιμία	σπάνιες	-	-
Μετεγχειρητικό έκκριμα	όχι συχνές	-	-
Εκκρίσεις τραύματος	όχι συχνές	-	-
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί			
Παροχέτευση τραύματος	σπάνιες	-	-
Μετεγχειρητική παροχέτευση	σπάνιες	-	-

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Αντιδράσεις αιμορραγίας*

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κρυφής ή φανεράς αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) θα ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση και το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας. Στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν συχνότερα αιμορραγίες του βλεννογόνου (π.χ. γαστρεντερικό, ουρογεννητικό) κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με VKA. Έτσι, εκτός από την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, ο εργαστηριακός έλεγχος της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχει αξία για την ανίχνευση κρυφών αιμορραγιών. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή σε ταυτόχρονη θεραπεία που επηρεάζει την αιμόσταση ή σε ισχυρούς αναστολείς της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4 Αιμορραγικός κίνδυνος). Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο σοκ.

Για την ετεξιλική δαβιγατράνη έχουν αναφερθεί γνωστές αιμορραγικές επιπλοκές όπως σύνδρομο διαμερίσματος και οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποπίεσης και νεφροπάθεια που σχετίζεται με την αντιπηκτική δράση σε ασθενείς με προδιαθετικούς παράγοντες κινδύνου. Ως εκ τούτου, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε κάθε αντιπηκτικό ασθενή. Για τους ενήλικες ασθενείς, ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής για τη δαβιγατράνη, η ιδارουσιζουμάμπη, είναι διαθέσιμος σε περίπτωση ανεξέλεγκτης αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.9).

#### *Πρωτογενής πρόληψη της VTE στην ορθοπεδική χειρουργική*

Ο πίνακας 13 παρουσιάζει τον αριθμό (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στην πρόληψη της VTE στις δύο βασικές κλινικές μελέτες, ανάλογα με τη δόση.

**Πίνακας 13: Αριθμός (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg άπαξ ημερησίως N (%)	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg άπαξ ημερησίως N (%)	Ενοξαπαρίνη N (%)
Θεραπευμένοι	1 866 (100.0)	1 825 (100.0)	1 848 (100.0)
Σημαντική αιμορραγία	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

#### *Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με NVAF με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου*

Ο πίνακας 14 παρουσιάζει τα αιμορραγικά συμβάντα κατανομημένα σε μείζονες και οποιεσδήποτε αιμορραγίες στη βασική μελέτη που εξέτασε την πρόληψη του θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

**Πίνακας 14: Αιμορραγικά συμβάντα σε μια μελέτη δοκιμής της πρόληψης θρομβοεμβολικών**

**εγκεφαλικών επεισοδίων και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.**

	<b>Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα</b>	<b>Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα</b>	<b>Βαρφαρίνη</b>
Άτομα που τυχαιοποιήθηκαν	6 015	6 076	6 022
Σημαντική 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 %)
Θανατηφόρα αιμορραγία	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Μικρή 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 %)

Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως ή 150 mg δύο φορές ημερησίως είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη [ $p < 0,05$ ]. Και οι δύο δοσολογικές εντάσεις της ετεξιλικής δαβιγατράνης είχαν επίσης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο συνολικό ποσοστό αιμορραγιών. Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 0,81 [ $p=0,0027$ ]). Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για μείζονες γαστρεντερικές αιμορραγίες σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 1,48 [ $p=0,0005$ ]). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών. Το κλινικό όφελος της δαβιγατράνης όσον αφορά την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων και της συστηματικής εμβολής και τον μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ICH σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη διατηρείται σε όλες τις επιμέρους υποομάδες, π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία, ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων, όπως αντιπηκτικά ή αναστολείς της P-gr. Ενώ ορισμένες υποομάδες ασθενών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιπηκτικό, ο υπερβολικός κίνδυνος αιμορραγίας για τη δαβιγατράνη οφείλεται σε αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα, η οποία συνήθως παρατηρείται εντός των πρώτων 3- 6 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.

*Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ σε ενήλικες (θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης/ΠΕ)*

Ο πίνακας 15 παρουσιάζει τα αιμορραγικά συμβάντα στις συγκεντρωτικές βασικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II που εξετάζουν τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ. Στις συγκεντρωτικές μελέτες τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ασφάλειας μείζονος αιμορραγίας, μείζονος ή κλινικά σχετικής αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τη βαρφαρίνη σε ονομαστικό επίπεδο άλφα 5 %.

**Πίνακας 15: Αιμορραγικά συμβάντα στις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τη δοκιμή της θεραπείας της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ.**

	<b>Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές καθημερινά</b>	<b>Βαρφαρίνη</b>	<b>Αναλογία κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% διάστημα εμπιστοσύνης)</b>
Ασθενείς που περιλαμβάνονται στην ασφάλεια	2 456	2 462	
Σημαντικά αιμορραγικά συμβάντα	24 (1.0 %)	40 (1.6 %)	0.60 (0.36, 0.99)
Ενδοκρανιακό Αιμορραγία	2 (0.1 %)	4 (0.2 %)	0.50 (0.09, 2.74)



Σημαντική γαστρεντερική 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)
Σημαντική αιμορραγία συμβάντα/κλινικά σχετικές αιμορραγίες	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 συμβάντα και για τις δύο θεραπείες καταμετρώνται από την πρώτη λήψη της ετεξιλικής δαβιγατράνης ή της βαρφαρίνης μετά τη διακοπή της παρεντερικής θεραπείας (περίοδος θεραπείας μόνο από το στόμα). Αυτό περιλαμβάνει όλα τα αιμορραγικά συμβάντα, τα οποία συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη. Περιλαμβάνονται όλα τα αιμορραγικά συμβάντα που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη, εκτός από εκείνα κατά την περίοδο επικάλυψης μεταξύ βαρφαρίνης και παρεντερικής θεραπείας.

Ο πίνακας 16 παρουσιάζει τα αιμορραγικά συμβάντα στην κεντρική μελέτη RE-MEDY που εξετάζει την πρόληψη της DVT και της PE. Ορισμένα αιμορραγικά συμβάντα (MBEs/CRBEs- οποιαδήποτε αιμορραγία) ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% στους ασθενείς που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν βαρφαρίνη.

**Πίνακας 16: Γεγονότα αιμορραγίας στη μελέτη RE-MEDY για τη δοκιμή πρόληψης της DVT και της PE.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Βαρφαρίνη	Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95% Διάστημα
Θεραπευμένοι ασθενείς	1 430	1 426	
Σημαντικά αιμορραγικά συμβάντα	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	Δεν είναι υπολογίσιμο*
Σημαντική γαστρεντερική αιμορραγία	4 (0.3%)	8 (0.5%)	Δεν είναι υπολογίσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	1 (0.1 %)	3 (0.2 %))	Δεν είναι υπολογίσιμο*
Σημαντικό αιμορραγικό συμβάν /κλινικά σχετικές αιμορραγίες	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)

\*HR δεν μπορεί να εκτιμηθεί καθώς δεν υπάρχει κανένα γεγονός σε καμία από τις δύο ομάδες/μεταχείριση

Ο πίνακας 17 παρουσιάζει τα αιμορραγικά συμβάντα στην κεντρική μελέτη RE-SONATE που δοκιμάζει την πρόληψη της DVT και της PE. Το ποσοστό του συνδυασμού MBEs/CRBEs και το ποσοστό οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε ονομαστικό επίπεδο άλφα 5 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη.

**Πίνακας 17: Γεγονότα αιμορραγίας στη μελέτη RE-SONATE για τη δοκιμή πρόληψης της DVT και της PE.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Εικονικό φάρμακο	Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικό φάρμακο (διάστημα εμπιστοσύνης)
Θεραπευμένοι ασθενείς	684	659	
Σημαντικά αιμορραγικά συμβάντα	2 (0.3 %)	0	Οχι υπολογίσιμο*
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	0	0	Οχι υπολογίσιμο*
Σημαντική γαστρεντερική αιμορραγία	2 (0.3%)	0	Οχι υπολογίσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγεί	0	0	Οχι υπολογίσιμο*
Σημαντική αιμορραγία αιμορραγίες σχετικές με το συμβάν/κλινικές αιμορραγίες	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	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)

\*HR δεν μπορεί να εκτιμηθεί καθώς δεν υπάρχει κανένα γεγονός σε καμία από τις δύο επεξεργασίες

#### Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια κατά τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης μετά την έγκριση. Επειδή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στο πλαίσιο της επιτήρησης μετά την κυκλοφορία από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί αξιόπιστα η συχνότητά τους. Το ποσοστό αναφοράς εκτιμήθηκε σε 7 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο έτη ασθενών για την ακοκκιοκυτταραιμία και σε 5 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο έτη ασθενών για την ουδετεροπενία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της ετεξιλικής δαβιγατράνης στη θεραπεία της VTE και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς μελετήθηκε σε δύο μελέτες φάσης III (DIVERSITY και 1160.108). Συνολικά, 328 παιδιατρικοί ασθενείς είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη. Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες στην ηλικία και το βάρος τους δόσεις ενός κατάλληλου για την ηλικία σκευάσματος της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά αναμένεται να είναι το ίδιο με αυτό των ενηλίκων.

Συνολικά, το 26% των παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη για VTE και για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα 18 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από τις μελέτες για τη θεραπεία της VTE και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς. Κατατάσσονται σε κατηγορίες Σύστημα Όργανο Κατηγορία (SOC) και συχνότητα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1\ 000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνια ( $\geq 1/10\ 000$  έως  $< 1/1\ 000$ ), πολύ σπάνια ( $< 1/10\ 000$ ), μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### **Πίνακας 18: Ανεπιθύμητες ενέργειες.**

	Συχνότητα

SOC / Προτιμώμενος όρος.	Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
Αναιμία	συχνές
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	όχι συχνές
Θρομβοπενία	συχνές
Μειωμένος αιματοκρίτης	όχι συχνές
Ουδετεροπενία	όχι συχνές
Ακοκκιοκυττάρωση	μη γνωστή
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία σε φάρμακα	όχι συχνές
Εξάνθημα	συχνές
Κνησμός	όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	μη γνωστή
Αγγειοοίδημα	μη γνωστή
Κνίδωση	συχνές
Βρογχόσπασμος	μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	συχνές
Αιμορραγία	μη γνωστή
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	συχνές
Αιμόπτυση	όχι συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Γαστρεντερική αιμορραγία	όχι συχνές
Κοιλιακός πόνος	όχι συχνές
Διάρροια	συχνές
Δυσπεψία	συχνές
Ναυτία	συχνές
Ορθική αιμορραγία	όχι συχνές
Αιμορραγία αιμορροΐδων	μη γνωστή
Γαστρεντερικό έλκος, συμπεριλαμβανομένου έλκος οισοφάγου	μη γνωστή
Γαστροοισοφαγίτιδα	όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	συχνές
Εμετός	συχνές
Δυσφαγία	όχι συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές	
Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία/Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη	μη γνωστή
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης	όχι συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	όχι συχνές
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	συχνές
Υπερβιλιρουβιναιμία	όχι συχνές
Διαταραχή δέρματος και υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία του δέρματος	όχι συχνές
Αλωπεκία	συχνές
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού	
Αιμάρθρωση	μη γνωστή
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	
Αιμορραγία γεννητικού ουροποιητικού συστήματος,	όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	

Αιμορραγία θέση ένεσης	μη γνωστή
Αιμορραγία στη θέση του καθετήρα	μη γνωστή
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	
Τραυματική αιμορραγία	όχι συχνές
Αιμορραγία στο σημείο της τομής	μη γνωστή

#### Αντιδράσεις αιμορραγίας

Στις δύο μελέτες φάσης III στην ένδειξη θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς, συνολικά 7 ασθενείς (2,1%) παρουσίασαν μείζον αιμορραγικό επεισόδιο, 5 ασθενείς (1,5%) κλινικά σχετικό μη μείζον αιμορραγικό επεισόδιο και 75 ασθενείς (22,9%) μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν συνολικά υψηλότερη στην παλαιότερη ηλικιακή ομάδα (12 έως < 18 ετών: 28,6%) από ό,τι στις νεότερες ηλικιακές ομάδες (γέννηση έως < 2 ετών: 23,3%- 2 έως < 12 ετών: 16,2%). Η μείζων ή σοβαρή αιμορραγία, ανεξάρτητα από την εντόπιση, μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία, απειλητική για τη ζωή ή ακόμη και θανατηφόρα αποτελέσματα.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμάκου. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθυμητές ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι δόσεις ετεξιλικής δαβιγατράνης πέραν των συνιστώμενων εκθέτουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, οι εξετάσεις πήξης μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του κινδύνου 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 ορισμένα επίπεδα δαβιγατράνης (βλ. παράγραφο 5.1), επίσης σε περίπτωση που έχουν ξεκινήσει πρόσθετα μέτρα π.χ. αιμοκάθαρση.

Η υπερβολική αντιπηκτικότητα μπορεί να απαιτεί διακοπή της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη. Δεδομένου ότι τη δαβιγατράνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, πρέπει να διατηρείται επαρκής διούρηση. Καθώς η πρωτεϊνική δέσμευση είναι χαμηλή, τη δαβιγατράνη μπορεί να υποβληθεί σε αιμοκάθαρση- υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία για να καταδειχθεί η χρησιμότητα αυτής της προσέγγισης σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Διαχείριση επιπλοκών αιμορραγίας

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η πηγή της αιμορραγίας. Ανάλογα με την κλινική κατάσταση θα πρέπει να αναλαμβάνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση του όγκου αίματος, κατά την κρίση του συνταγογράφου. Για ενήλικες ασθενείς σε καταστάσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης είναι διαθέσιμος ο ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδαρουσιζουμάμπη) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της δαβιγατράνης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Μπορούν να ληφθούν υπόψη συμπυκνώματα παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένων ή μη ενεργοποιημένων) ή ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa. Υπάρχουν ορισμένα πειραματικά στοιχεία που υποστηρίζουν το ρόλο αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στην αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης, αλλά τα δεδομένα σχετικά με τη χρησιμότητά τους σε κλινικές συνθήκες, καθώς και σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο αναζωπύρωσης της θρομβοεμβολής είναι πολύ περιορισμένα. Οι

δοκιμασίες πήξης ενδέχεται να καταστούν αναξιόπιστες μετά τη χορήγηση προτεινόμενων συμπυκνωμάτων παραγόντων πήξης. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την ερμηνεία αυτών των δοκιμασιών. Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται η χορήγηση συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις όπου υπάρχει θρομβοπενία ή έχουν χρησιμοποιηθεί φαρμακευτικά προϊόντα μακράς δράσης κατά των αιμοπεταλίων. Κάθε συμπτωματική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συμβουλής ειδικού σε θέματα πήξης.

## 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 προφάρμακο μικρού μορίου το οποίο δεν παρουσιάζει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ετεξιλική δαβιγατράνη απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε δαβιγατράνη μέσω καταλύμενης από εστεράση υδρόλυσης στο πλάσμα και στο ήπαρ. Η δαβιγατράνη είναι ένας ισχυρός, ανταγωνιστικός, αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και αποτελεί την κύρια δραστική αρχή στο πλάσμα. Δεδομένου ότι η θρομβίνη (πρωτεάση σερίνης) επιτρέπει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική κατά τη διάρκεια του καταρράκτη πήξης, η αναστολή της αποτρέπει την ανάπτυξη θρόμβου. Η δαβιγατράνη αναστέλλει την ελεύθερη θρομβίνη, τη θρομβίνη συνδεδεμένη με ινική και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες *in vivo* και *ex vivo* σε ζώα έχουν καταδείξει αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα και αντιπηκτική δράση της δαβιγατράνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και της ετεξιλικής δαβιγατράνης μετά από χορήγηση από το στόμα σε διάφορα ζωικά μοντέλα θρόμβωσης.

Υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της δαβιγατράνης στο πλάσμα και του βαθμού αντιπηκτικής δράσης με βάση μελέτες φάσης II. Η δαβιγατράνη παρατείνει τον χρόνο θρομβίνης (TT), τον ECT και τον aPTT.

Η βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση αραιωμένου TT (dTT) παρέχει μια εκτίμηση της συγκέντρωσης της δαβιγατράνης στο πλάσμα που μπορεί να συγκριθεί με τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα. Όταν η βαθμονομημένη δοκιμασία dTT παρέχει αποτέλεσμα συγκέντρωσης δαβιγατράνης στο πλάσμα στο όριο ποσοτικού προσδιορισμού ή κάτω από αυτό, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας πρόσθετης δοκιμασίας πήξης, όπως η TT, η ECT ή η aPTT.

Η ECT μπορεί να παρέχει ένα άμεσο μέτρο της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

Η δοκιμασία aPTT είναι ευρέως διαθέσιμη και παρέχει μια κατά προσέγγιση ένδειξη της έντασης της αντιπηκτικής αγωγής που επιτυγχάνεται με τη δαβιγατράνη. Ωστόσο, η δοκιμασία aPTT έχει περιορισμένη ευαισθησία και δεν είναι κατάλληλη για ακριβή ποσοτικοποίηση της αντιπηκτικής δράσης, ιδίως σε υψηλές συγκεντρώσεις πλάσματος της δαβιγατράνης. Αν και οι υψηλές τιμές aPTT πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, μια υψηλή τιμή aPTT υποδεικνύει ότι ο ασθενής είναι αντιπηκτικός.

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δράσης μπορούν να αντανakλούν τα επίπεδα της δαβιγατράνης και να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του κινδύνου

αιμορραγίας, δηλαδή η υπέρβαση του 90<sup>ου</sup> εκατοστημορίου των επιπέδων δαβιγατράνης σε κατώτατη τιμή ή μιας δοκιμασίας πήξης όπως η aPTT μετρούμενη σε κατώτατη τιμή (για τα κατώτατα όρια της aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακας 6) θεωρείται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

#### *Πρωτογενής πρόληψη της VTE στην ορθοπεδική χειρουργική*

Ο γεωμετρικός μέσος όρος της μέγιστης συγκέντρωσης δαβιγατράνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση (μετά την 3η ημέρα), 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>th</sup>- 75<sup>th</sup> εκατοστιαίο εύρος). Η γεωμετρική μέση συγκέντρωση trough της δαβιγατράνης, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος χορήγησης (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 (25<sup>o</sup>-75<sup>o</sup> εκατοστιαίο 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 QD, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση δαβιγατράνης trough, που μετρήθηκε στο τέλος του δοσολογικού διαστήματος, ήταν κατά μέσο όρο 47,5 ng/ml, με εύρος 29,6-72,2 ng/ml (25<sup>o</sup>-75<sup>o</sup> εκατοστιαίο εύρος).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη VTE μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος με 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης μία φορά ημερησίως,

- το 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα ήταν 67 ng/ml, μετρούμενο στην κατώτατη τιμή (20- 28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.9),
- το 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο της aPTT στο κατώτατο σημείο (20- 28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 51 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,3 φορές ανώτερο όριο του φυσιολογικού.

Η ECT δεν μετρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη των VTEs μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος με 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης μία φορά ημερησίως.

#### *Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με NVAF με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)*

Ο γεωμετρικός μέσος όρος της μέγιστης συγκέντρωσης δαβιγατράνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση, που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως, ήταν 175 ng/ml, με εύρος 117- 275 ng/ml (25<sup>o</sup>- 75<sup>o</sup> εκατοστιαίο εύρος). Η γεωμετρική μέση συγκέντρωση δαβιγατράνης στο κατώτατο σημείο, μετρούμενη στο κατώτατο σημείο το πρωί, στο τέλος του διαστήματος χορήγησης της δόσης (δηλαδή 12 ώρες μετά την απογευματινή δόση 150 mg δαβιγατράνης), ήταν κατά μέσο όρο 91,0 ng/mL, με εύρος 61,0- 143 ng/mL (25<sup>o</sup>- 75<sup>o</sup> εκατοστιαίο εύρος).

Για ασθενείς με NVAF που υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής με 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως,

- το 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα που μετρήθηκαν στο κατώτατο σημείο (10- 16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 200 ng/ml,
- ένα ECT στο κατώτατο σημείο (10- 16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένο περίπου κατά 3 φορές ανώτερο όριο του φυσιολογικού αναφέρεται στο παρατηρούμενο 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο της παράτασης του ECT των 103 δευτερολέπτων,
- ένας λόγος aPTT μεγαλύτερος από το 2πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (παράταση aPTT περίπου 80 δευτερολέπτων), στο κατώτατο σημείο (10- 16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) αντικατοπτρίζει το 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο των παρατηρήσεων.

#### *Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ σε ενήλικες (DVT/PE)*

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για DVT και ΠΕ με 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση δαβιγατράνης trough, που μετρήθηκε εντός 10- 16 ώρες μετά τη δόση, στο τέλος του διαστήματος χορήγησης της δόσης (δηλαδή 12 ώρες μετά την απογευματινή δόση 150 mg δαβιγατράνης), ήταν 59,7 ng/ml, με εύρος 38,6- 94,5 ng/ml (25<sup>ο</sup>- 75<sup>ο</sup> εκατοστηαίο εύρος). Για τη θεραπεία της DVT και της ΠΕ, με ετεξιλικής δαβιγατράνης 150 mg δύο φορές ημερησίως,

- το 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα που μετρήθηκαν στο κατώτατο σημείο (10- 16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 146 ng/ml,
- ένα ECT στο κατώτατο σημείο (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένο κατά περίπου 2,3 φορές σε σύγκριση με την αρχική τιμή αναφέρεται στο παρατηρούμενο 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο της παράτασης του ECT των 74 δευτερολέπτων,
- το 90<sup>ο</sup> εκατοστημόριο της aPTT στην κατώτατη τιμή (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 62 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,8 φορές μεγαλύτερο σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη υποτροπής της DVT και της ΠΕ με 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *Εθνοτική καταγωγή*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές εθνοτικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφροαμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών.

#### *Κλινικές μελέτες για την προφύλαξη από VTE μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης αρθρώσεων*

Σε 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες, παράλληλες ομάδες, διπλά τυφλές, επιβεβαιωτικές της δόσης μελέτες, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση (μία για χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος και μία για χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου) έλαβαν 75 mg ή 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης εντός 1- 4 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση και στη συνέχεια 150 mg ή 220 mg μία φορά ημερησίως, αφού είχε εξασφαλιστεί η αιμόσταση, ή ενοξαπαρίνη 40 mg την ημέρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση και καθημερινά στη συνέχεια. Στη μελέτη RE-MODEL (αντικατάσταση γόνατος) η θεραπεία ήταν για 6- 10 ημέρες και στη μελέτη RE-NOVATE (αντικατάσταση ισχίου) για 28-35 ημέρες. Συνολικά υποβλήθηκαν σε θεραπεία 2 076 ασθενείς (γόνατο) και 3 494 (ισχίο) αντίστοιχα.

Το σύνθετο της συνολικής VTE (συμπεριλαμβανομένης της ΠΕ, της εγγύς και της άπω DVT, ανεξαρτήτως συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής ανίχνευσης με φλεβογραφία ρουτίνας) και της συνολικής θνησιμότητας αποτέλεσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και για τις δύο μελέτες. Το σύνθετο της μείζονος VTE (συμπεριλαμβανομένης της ΠΕ και της εγγύς DVT, ανεξάρτητα από τα συμπτώματα ή τα ασυμπτωματικά που ανιχνεύθηκαν με φλεβογραφία ρουτίνας) και η θνησιμότητα που σχετίζεται με VTE αποτέλεσε δευτερεύον καταληκτικό σημείο και θεωρείται καλύτερης κλινικής σημασίας. Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η αντιθρομβωτική δράση των 220 mg και 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης ήταν στατιστικά μη κατώτερη από εκείνη της ενοξαπαρίνης όσον αφορά τη συνολική VTE και την ολική θνησιμότητα. Η σημειακή εκτίμηση για τη συχνότητα εμφάνισης μείζονος VTE και θνησιμότητας σχετιζόμενης με VTE για τη δόση των 150 mg ήταν ελαφρώς χειρότερη από την ενοξαπαρίνη (πίνακας 19). Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με τη δόση των 220 mg, όπου η σημειακή εκτίμηση της μείζονος VTE ήταν ελαφρώς καλύτερη από την ενοξαπαρίνη (πίνακας 19).

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

Δεν υπήρξαν διαφορές στις κλινικές μελέτες φάσης 3 όσον αφορά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Στον μελετημένο πληθυσμό ασθενών των RE-MODEL και RE-NOVATE (5539 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία), το 51 % έπασχε από ταυτόχρονη υπέρταση, το 9 % από ταυτόχρονο διαβήτη, το 9 % από ταυτόχρονη στεφανιαία νόσο και το 20 % είχε ιστορικό φλεβικής ανεπάρκειας. Καμία από αυτές τις ασθένειες δεν έδειξε αντίκτυπο στις επιδράσεις της δαβιγατράνης στην πρόληψη της VTE ή στα ποσοστά αιμορραγίας.

Τα δεδομένα για το καταληκτικό σημείο μείζονος VTE και θνησιμότητας σχετιζόμενης με VTE ήταν ομοιογενή σε σχέση με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και παρουσιάζονται στον πίνακα 19.

Τα δεδομένα για το συνολικό καταληκτικό σημείο VTE και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες παρουσιάζονται στον πίνακα 20.

Τα δεδομένα για τα κριθέντα τελικά σημεία μείζονος αιμορραγίας παρουσιάζονται στον πίνακα 21 παρακάτω.

**Πίνακας 19: Ανάλυση της μείζονος VTE και της σχετιζόμενης με VTE θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής 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
Περιστατικά (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0.78	1.09	
95 % ΔΕ	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
<b>RE-MODEL (γόνατο)</b>			
N	506	527	511
Περιστατικά (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0.73	1.08	
95 % ΔΕ	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

**Πίνακας 20: Ανάλυση της συνολικής θνησιμότητας από VTE και όλες τις αιτίες κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στο RE-NOVATE και τις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής RE-MODEL.**

Δοκιμή	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
<b>RE-NOVATE (ισχίο)</b>			
N	880	874	897
Περιστατικά (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0.9	1.28	
95 % ΔΕ	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
<b>RE-MODEL (γόνατο)</b>			
N	503	526	512
Περιστατικά (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Αναλογία κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0.97	1.07	
95 % ΔΕ	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

**Πίνακας 21: Σημαντικά αιμορραγικά συμβάντα ανά θεραπεία στις επιμέρους μελέτες RE-**



## MODEL και RE-NOVATE.

Δοκιμή	Ετεξλική δαβιγατράνη 220 mg	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
Θεραπευμένοι ασθενείς N	1 146	1 163	1 154
Αριθμός MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (γόνατο)			
Θεραπευμένοι ασθενείς N	679	703	694
Αριθμός MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

*Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με NVAF με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου*

Τα κλινικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της ετεξλικής δαβιγατράνης προέρχονται από τη μελέτη RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), μια πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων δύο τυφλών δόσεων ετεξλικής δαβιγατράνης (110 mg και 150 mg δύο φορές ημερησίως) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη ανοικτής επισήμανσης σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής. Ο πρωταρχικός στόχος σε αυτή τη μελέτη ήταν να προσδιοριστεί εάν η ετεξλική δαβιγατράνη ήταν μη κατώτερο από τη βαρφαρίνη όσον αφορά τη μείωση της εμφάνισης του σύνθετου τελικού σημείου εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής. Αναλύθηκε επίσης η στατιστική υπεροχή.

Στη μελέτη RE-LY τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 18 113 ασθενείς, με μέση ηλικία 71,5 έτη και μέση βαθμολογία CHADS<sub>2</sub> 2,1. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν 64 % άνδρες, 70 % Καυκάσιοι και 16 % Ασιάτες.

Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, το μέσο ποσοστό του χρόνου στο θεραπευτικό εύρος (TTR) (INR 2- 3) ήταν 64,4 % (διάμεσος TTR 67 %).

Η μελέτη RE-LY κατέδειξε ότι η ετεξλική δαβιγατράνη, σε δόση 110 mg δύο φορές ημερησίως, δεν είναι κατώτερο από τη βαρφαρίνη στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε άτομα με κολλική μαρμαρυγή, με μειωμένο κίνδυνο ICH, ολικής αιμορραγίας και μείζονος αιμορραγίας. Η δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού θανάτου, ICH και συνολικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας με αυτή τη δόση ήταν συγκρίσιμα με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν ελαφρώς αυξημένα με την ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως και 150 mg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 1,29- p=0,0929 και λόγος κινδύνου 1,27- p=0,1240, αντίστοιχα). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR τα παρατηρούμενα οφέλη της ετεξλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μειώνονται.

Οι πίνακες 22- 24 παρουσιάζουν λεπτομέρειες για τα βασικά αποτελέσματα στο συνολικό πληθυσμό:

**Πίνακας 22: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης στο RE-LY.**

	Ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Βαρφαρίνη
Άτομα που τυχαιοποιήθηκαν	6 015	6 076	6 022
Εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή συστηματικό			
Περιστατικά (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)

Αναλογία κινδύνου πάνω από βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
p value υπεροχή	p=0.2721	p=0.0001	

% αναφέρεται στο ετήσιο ποσοστό συμβάντων

**Πίνακας 23: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης ισχαιμικών ή αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης στο RE-LY.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Βαρφαρίνη
Άτομα που τυχαιοποιήθηκαν	6 015	6 076	6 022
Εγκεφαλικό επεισόδιο			
Περιστατικά (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
p-value	0.3553	0.0001	
Συστηματική εμβολή			
Περιστατικά (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
p-value	0.3099	0.1582	
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Περιστατικά (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
p-value	0.3138	0.0351	
Αιμορραγικό εγκεφαλικό			
Περιστατικά (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
p-value	0.0001	< 0.0001	

% αναφέρεται στο ετήσιο ποσοστό συμβάντων

**Πίνακας 24: Ανάλυση της επιβίωσης από κάθε αιτία και της καρδιαγγειακής επιβίωσης κατά την περίοδο μελέτης στο RE-LY.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Βαρφαρίνη
Άτομα που τυχαιοποιήθηκαν	6 015	6 076	6 022
Συνολική θνησιμότητα			
Περιστατικά (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
p-value	0.1308	0.0517	
Αγγειακή θνησιμότητα			
Περιστατικά (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
p-value	0.2081	0.0430	

% αναφέρεται στο ετήσιο ποσοστό συμβάντων

Οι πίνακες 25- 26 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους σχετικούς υποπληθυσμούς: Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, το εγκεφαλικό επεισόδιο και τη συστηματική εμβολή, δεν υπάρχουν υποομάδες (δηλ. ηλικία, βάρος, φύλο, νεφρική λειτουργία, εθνικότητα κ.λπ.) εντοπίστηκαν με διαφορετική αναλογία κινδύνου σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

**Πίνακας 25: Λόγος κινδύνου και 95 % CI για εγκεφαλικό επεισόδιο/συστηματική εμβολή ανά υποομάδες.**

Τελικό σημείο	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως έναντι	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως έναντι
<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 καταληκτικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας υπήρξε αλληλεπίδραση της επίδρασης της θεραπείας και της ηλικίας. Ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας με τη δαβιγατράνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη αυξήθηκε με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος στους ασθενείς ≥ 75 ετών. Η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών ASA ή κλοπιδογρέλης διπλασιάζει περίπου τα ποσοστά MBE τόσο με την ετεξιλική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη. Δεν υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση των επιδράσεων της θεραπείας με τις υποομάδες της νεφρικής λειτουργίας και της βαθμολογίας CHADS<sub>2</sub>.

**Πίνακας 26: Λόγος κινδύνου και 95 % CI για μείζονες αιμορραγίες ανά υποομάδες.**

Τελικό σημείο	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως έναντι βαρφαρίνης	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως έναντι βαρφαρίνης
<b>Ηλικία (έτη)</b>		
< 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)
<b>CrCL (ml/min)</b>		
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 ASA	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 (Μακροχρόνια πολυκεντρική επέκταση της θεραπείας με δαβιγατράνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που ολοκλήρωσαν τη μελέτη RE-LY)*

Η μελέτη επέκτασης της RE-LY (RELY-ABLE) παρείχε πρόσθετες πληροφορίες για την ασφάλεια μιας ομάδας ασθενών που συνέχισαν την ίδια δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης όπως είχε χορηγηθεί στη μελέτη RE-LY. Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι για τη μελέτη RELY-ABLE εάν δεν είχαν διακόψει οριστικά το

φάρμακο της μελέτης κατά τη στιγμή της τελευταίας επίσκεψης στη μελέτη RE-LY. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια διπλά τυφλή δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης που τους χορηγήθηκε τυχαία στη μελέτη RE-LY, για έως και 43 μήνες παρακολούθησης μετά τη μελέτη RE-LY (συνολική μέση παρακολούθηση RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 έτη). Συμμετείχαν 5 897 ασθενείς, οι οποίοι αντιπροσώπευαν το 49 % των ασθενών που είχαν αρχικά καταταχθεί τυχαία να λάβουν ετεξιλική δαβιγατράνη στο RE-LY και το 86 % των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για το RELY-ABLE. Κατά τη διάρκεια των πρόσθετων 2,5 ετών θεραπείας στο RELY-ABLE, με μέγιστη έκθεση άνω των 6 ετών (συνολική έκθεση στο RELY + RELY-ABLE), το μακροπρόθεσμο προφίλ ασφάλειας της ετεξιλικής δαβιγατράνης επιβεβαιώθηκε και για τις δύο δόσεις δοκιμής 110 mg b.i.d. και 150 mg b.i.d.. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα ασφάλειας.

Τα ποσοστά των συμβάντων έκβασης, συμπεριλαμβανομένης της μείζονος αιμορραγίας και άλλων αιμορραγικών συμβάντων, ήταν συνεπή με εκείνα που παρατηρήθηκαν στην RE-LY.

#### *Δεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες*

Μια μη παρεμβατική μελέτη (GLORIA-AF) συνέλεξε προοπτικά (στη δεύτερη φάση της) δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με NVAF που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη σε πραγματικό περιβάλλον. Η μελέτη περιελάμβανε 4 859 ασθενείς που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη (55% υπό αγωγή με 150 mg bid, 43% υπό αγωγή με 110 mg bid, 2% υπό αγωγή με 75 mg bid). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 2 έτη. Οι μέσες βαθμολογίες CHADS<sub>2</sub> και HAS-BLED ήταν 1,9 και 1,2, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης κατά τη θεραπεία ήταν 18,3 μήνες. Σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε σε 0,97 ανά 100 έτη ασθενών. Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,46 ανά 100 έτη ασθενών, ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,17 ανά 100 έτη ασθενών και γαστρεντερική αιμορραγία σε 0,60 ανά 100 έτη ασθενών. Εγκεφαλικό επεισόδιο σημειώθηκε σε 0,65 ανά 100 έτη ασθενών.

Επιπλέον, σε μια μη παρεμβατική μελέτη [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] σε περισσότερους από 134 000 ηλικιωμένους ασθενείς με NVAF στις Ηνωμένες Πολιτείες (συνεισφέροντας περισσότερα από 37 500 έτη παρακολούθησης των ασθενών κατά τη θεραπεία) η ετεξιλική δαβιγατράνη (84 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 150 mg bid, 16 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 75 mg bid) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (λόγος κινδύνου 0,80, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,67- 0,96), ενδοκρανιακής αιμορραγίας (λόγος κινδύνου 0,34, CI 0,26- 0,46) και θνησιμότητα (λόγος κινδύνου 0,86, CI 0,77- 0,96) και αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (λόγος κινδύνου 1,28, CI 1,14- 1,44) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά για τη μείζονα αιμορραγία (λόγος κινδύνου 0,97, CI 0,88- 1,07).

Αυτές οι παρατηρήσεις σε πραγματικές συνθήκες συνάδουν με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της ετεξιλικής δαβιγατράνης στη μελέτη RE-LY σε αυτή την ένδειξη.

#### *Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με stenting*

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης μελέτη τυφλού καταληκτικού σημείου (PROBE) (Φάση IIIb) για την αξιολόγηση της διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη (110 mg ή 150 mg bid) συν κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη (ανταγωνιστής P2Y<sub>12</sub>) έναντι τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (προσαρμοσμένη σε INR 2,0- 3,0) συν κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη και ASA διεξήχθη σε 2 725 ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent (RE-DUAL PCI). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg bid, διπλή θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg bid ή τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών ( $\geq 80$  ετών για όλες τις χώρες,  $\geq 70$  ετών για την Ιαπωνία) καταταχθηκαν τυχαία στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg ή στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα συνδυασμένο καταληκτικό σημείο μείζονος αιμορραγίας βάσει του ορισμού ISTH ή κλινικά σχετικού μη μείζονος αιμορραγικού συμβάντος.

Η επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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). Στο πλαίσιο της περιγραφικής ανάλυσης, τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) ήταν χαμηλότερα και στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη από ό,τι στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 14 συμβάντα (1,4%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg σε σύγκριση με 37 συμβάντα (3,8%) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68;  $P=0,002$ ) και 16 συμβάντα (2,1%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg σε σύγκριση με 30 συμβάντα (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 συμβάντα (0,3%) στην ομάδα διπλής θεραπείας 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με 10 συμβάντα (1,0%) στην ομάδα τριπλής θεραπείας βαρφαρίνης (HR 0,30, 95% CI 0,08, 1,07,  $P=0,06$ ) και 1 συμβάν (0,1%) στην ομάδα διπλής θεραπείας 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με 8 συμβάντα (1,0%) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας βαρφαρίνης (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98;  $P=0,047$ ). Η επίπτωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας του θανάτου, των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή) ή της μη προγραμματισμένης επαναγγείωσης στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη σε συνδυασμό ήταν μη κατώτερη από την ομάδα 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 υπήρχαν στατιστικές διαφορές στις επιμέρους συνιστώσες των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας μεταξύ των δύο ομάδων διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη και τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη.

Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η διπλή θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη και έναν ανταγωνιστή P2Y12 μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας έναντι της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη με μη κατωτερότητα για σύνθετα θρομβοεμβολικά συμβάντα σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent.

#### *Θεραπεία της DVT και της PE σε ενήλικες (θεραπεία DVT/PE)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια διερευνήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλες, επαναλαμβανόμενες μελέτες RE-COVER και RE-COVER II. Αυτές οι μελέτες συνέκριναν την ετεξιλική δαβιγατράνη (150 mg bid) με τη βαρφαρίνη (στόχος INR 2,0- 3,0) σε ασθενείς με οξεία DVT και/ή PE. Ο πρωταρχικός στόχος αυτών των μελετών ήταν να προσδιοριστεί εάν την ετεξιλική δαβιγατράνη ήταν μη κατώτερο από τη βαρφαρίνη όσον αφορά τη μείωση της εμφάνισης του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου, το οποίο ήταν το σύνθετο της υποτροπιάζουσας συμπτωματικής DVT ή/και PE και των σχετικών θανάτων εντός της περιόδου θεραπείας των 6 μηνών.

Στις συγκεντρωτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II, συνολικά 5 153 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 5 107 έλαβαν θεραπεία.

Η διάρκεια της θεραπείας με σταθερή δόση δαβιγατράνης ήταν 174,0 ημέρες χωρίς παρακολούθηση της πήξης. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με βαρφαρίνη, ο διάμεσος χρόνος στο θεραπευτικό εύρος (INR 2,0 έως 3,0) ήταν 60,6 %.

Οι μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως δεν ήταν κατώτερη από τη θεραπεία με βαρφαρίνη (περιθώριο μη κατωτερότητας για τις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II: 3,6 για τη διαφορά κινδύνου και 2,75 για την αναλογία κινδύνου).

**Πίνακας 27: Ανάλυση των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (η VTE είναι σύνθετο της DVT και/ή της PE) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τις συγκεντρωτικές μελέτες RE- COVER και RE-COVER II.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Βαρφαρίνη
Θεραπευμένοι ασθενείς	2 553	2 554
Υποτροπιάζον συμπτωματικό VTE και θάνατος σχετιζόμενος με VTE	68 ( 2.7 %)	62 ( 2.4 %)
Αναλογία κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	1.09 (0.77, 1.54)	
Δευτερογενής αποτελεσματικότητα καταληκτικά σημεία		
Υποτροπιάζον συμπτωματικό VTE και συνολικοί θάνατοι	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
95 % εμπιστοσύνη διάστημα	3.52, 5.13	3.34, 4.91
Συμπτωματική DVT	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
95 % εμπιστοσύνη διάστημα	1.29, 2.35	1.09, 2.08
Συμπτωματική ΠΕ	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
95 % εμπιστοσύνη διάστημα	0.70, 1.54	0.67, 1.49
Θάνατοι σχετιζόμενοι με VTE	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
95 % εμπιστοσύνη διάστημα	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Συνολικοί θάνατοι	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)
95 % εμπιστοσύνη διάστημα	1.49, 2.62	1.52, 2.66

*Πρόληψη υποτροπιάζουσας DVT και PE σε ενήλικες (πρόληψη DVT/PE)*

Πραγματοποιήθηκαν δύο τυχαιοποιημένες, παράλληλων ομάδων, διπλά τυφλές μελέτες σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει αντιπηκτική θεραπεία. Η RE-MEDY, η ελεγχόμενη μελέτη με βαρφαρίνη, συμπεριέλαβε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει θεραπεία για 3 έως 12 μήνες με την ανάγκη περαιτέρω αντιπηκτικής αγωγής και η RE-SONATE, η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, συμπεριέλαβε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει θεραπεία για 6 έως 18 μήνες με αναστολείς της βιταμίνης Κ.

Ο στόχος της μελέτης RE-MEDY ήταν να συγκρίνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του από του στόματος χορηγούμενης ετεξιλικής δαβιγατράνης (150 mg bid) με τη βαρφαρίνη (στόχος INR 2,0- 3,0) για τη μακροχρόνια θεραπεία και πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή/και ΠΕ. Συνολικά 2 866 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 2 856 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη κυμάνθηκε από 6 έως 36 μήνες (διάμεση τιμή 534,0 ημέρες). Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με βαρφαρίνη, ο διάμεσος χρόνος στο θεραπευτικό εύρος (INR 2,0- 3,0) ήταν 64,9 %.

Το RE-MEDY έδειξε ότι η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως δεν ήταν κατώτερη από τη βαρφαρίνη (περιθώριο μη κατωτερότητας: 2,85 για τον λόγο κινδύνου και 2,8 για τη διαφορά κινδύνου).

**Πίνακας 28:** Ανάλυση των πρωτευόντων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η VTE είναι σύνθετο της DVT και/ή της PE) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-MEDY.

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Βαρφαρίνη
Θεραπευμένοι ασθενείς	1 430	1 426
Υποτροπιάζουσα συμπτωματική VTE και VTE-	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Αναλογία κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης	1.44 (0.78, 2.64)	
περιθώριο μη κατωτερότητας	2.85	
Ασθενείς με συμβάν στους 18 μήνες	22	17
Αθροιστικός κίνδυνος σε 18 μήνες (%)	1.7	1.4
Διαφορά κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (%)	0.4	
95% διάστημα εμπιστοσύνης		
περιθώριο μη κατωτερότητας	2.8	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Υποτροπιάζουσα συμπτωματική VTE και όλα-προκαλούν θανάτους	42 (2.9 %)	36 (2.5 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	2.12, 3.95	1.77, 3.48
Συμπτωματική DVT	17 (1.2 %)	13 (0.9 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	0.69, 1.90	0.49, 1.55
Συμπτωματική ΠΕ	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Θάνατοι σχετιζόμενοι με VTE	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Συνολικοί θάνατοι	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	0.69, 1.90	0.80, 2.07

Ο στόχος της μελέτης RE-SONATE ήταν να αξιολογηθεί η υπεροχή της ετεξιλικής δαβιγατράνης έναντι του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας συμπτωματικής DVT και/ή PE σε ασθενείς που είχαν ήδη ολοκληρώσει 6 έως 18 μήνες θεραπείας με VKA. Η προβλεπόμενη θεραπεία ήταν 6 μήνες ετεξιλικής δαβιγατράνης 150 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς ανάγκη παρακολούθησης.

Το RE-SONATE έδειξε ότι η ετεξιλική δαβιγατράνη ήταν ανώτερο από το εικονικό φάρμακο για την πρόληψη των υποτροπιάζοντων συμπτωματικών περιστατικών DVT/PE, συμπεριλαμβανομένων των ανεξήγητων θανάτων, με μείωση του κινδύνου από 5,6 % σε 0,4 % (σχετική μείωση του κινδύνου 92 % βάσει του λόγου κινδύνου ) κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ( $p < 0,0001$ ). Όλες οι δευτερογενείς αναλύσεις και οι αναλύσεις ευαισθησίας του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου και όλων των δευτερογενών καταληκτικών σημείων έδειξαν υπεροχή 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 το αποτέλεσμα διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της παρακολούθησης, γεγονός που υποδεικνύει ότι το αρχικό θεραπευτικό αποτέλεσμα της ετεξιλικής δαβιγατράνης διατηρήθηκε. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση ανάκαμψης. Στο τέλος της παρακολούθησης τα συμβάντα VTE στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη ήταν 6,9 % έναντι 10,7 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος κινδύνου 0,61 (95 % CI 0,42, 0,88),  $p=0,0082$ ).

**Πίνακας 29: Ανάλυση των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (η VTE είναι σύνθετο της DVT και/ή της PE) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-SONATE.**

	<b>Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως</b>	<b>Εικονικό φάρμακο</b>
Θεραπευμένοι ασθενείς	681	662
Υποτροπιάζον συμπτωματικό	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Λόγος κινδύνου έναντι εικονικό φάρμακο (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	0.08 (0.02, 0.25)	
p-value για την ανωτερότητα	< 0.0001	
Δευτερογενής αποτελεσματικότητα		
Υποτροπιάζον συμπτωματικό VTE και συνολικοί θάνατοι	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	0.09, 1.28	3.97, 7.62
Συμπτωματική DVT	2 (0.3 %)	23 (3.5 %)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	0.04, 1.06	2.21, 5.17
Συμπτωματική ΠΕ	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	0.00, 0.82	1.16, 3.52
Θάνατοι σχετιζόμενοι με	0 (0)	0 (0)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Ανεξήγητοι θάνατοι	0 (0)	2 (0.3 %)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Συνολικοί θάνατοι	0 (0)	2 (0.3 %)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	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 μηχανικής αντικατάστασης βαλβίδας (δηλαδή εντός της τρέχουσας νοσηλείας) και σε ασθενείς που έλαβαν μηχανική αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας πριν από περισσότερους από τρεις μήνες. Παρατηρήθηκαν περισσότερα θρομβοεμβολικά συμβάντα (κυρίως εγκεφαλικά επεισόδια και συμπτωματική/ασυμπτωματική θρόμβωση προσθετικής βαλβίδας) και περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα με την ετεξλική δαβιγατράνη από ό,τι με τη βαρφαρίνη. Στους πρώιμους μετεγχειρητικούς ασθενείς, οι μείζονες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν κυρίως ως αιμορραγικές περικαρδιακές συλλογές, ειδικά σε ασθενείς που ξεκίνησαν την ετεξλική δαβιγατράνη νωρίς (δηλ. την Ημέρα 3) μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός



Κλινικές μελέτες για την προφύλαξη από VTE μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης αρθρώσεων

Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με NVAF με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

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 για την ένδειξη της πρωτοπαθούς πρόληψης της VTE σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή ολικής αντικατάστασης γόνατος και την ένδειξη της πρόληψης του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με NVAF (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η μελέτη DIVERSITY διεξήχθη για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με την καθιερωμένη φροντίδα (SOC) για τη θεραπεία της VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία κάτω των 18 ετών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως ανοικτή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητα. Οι ασθενείς που συμμετείχαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με ένα σχήμα 2:1 είτε σε ένα κατάλληλο για την ηλικία σκεύασμα (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξιλικής δαβιγατράνης (δόσεις προσαρμοσμένες ανάλογα με την ηλικία και το βάρος) είτε σε SOC που περιελάμβανε ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA) ή φονταπαρινούξη (1 ασθενής 12 ετών). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο των ασθενών με πλήρη λύση του θρόμβου, ελευθερία από υποτροπιάζουσα VTE και ελευθερία από θνησιμότητα που σχετίζεται με VTE. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ενεργό μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα.

Συνολικά, 267 ασθενείς είχαν τυχαιοποιηθεί. Από αυτούς, 176 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 τυχαιοποιημένος ασθενής δεν έλαβε θεραπεία). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως λιγότερο από 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως λιγότερο από 12 ετών και 35 ασθενείς ήταν μικρότεροι από 2 ετών.

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης και 38 ασθενείς (42,2%) στην ομάδα SOC πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (πλήρης λύση του θρόμβου, ελευθερία από υποτροπιάζουσα VTE και ελευθερία από VTE που σχετίζεται με τη θνησιμότητα). Η αντίστοιχη διαφορά ποσοστού κατέδειξε τη μη κατωτερότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης έναντι του SOC. Γενικά παρατηρήθηκαν επίσης συνεπή αποτελέσματα σε όλες τις υποομάδες: δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση της θεραπείας για τις υποομάδες ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την περιοχή και την παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, τα ποσοστά των ασθενών που πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες ετεξιλικής δαβιγατράνης και SOC, αντίστοιχα, ήταν 13/22 (59,1%) και 7/13 (53,8%) για ασθενείς από τη γέννηση έως < 2 ετών, 21/43 (48,8%) και 12/21 (57,1%) για ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών και 47/112 (42,0%) και 19/56 (33,9%) για ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών.

Αναγνωρισμένες μείζονες αιμορραγίες αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης και για 2 ασθενείς (2,2%) στην ομάδα SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό συμβάν. Τριάντα οκτώ ασθενείς (21,6%) στο σκέλος της ετεξιλικής δαβιγατράνης και 22 ασθενείς (24,4%) στο σκέλος του SOC παρουσίασαν οποιοδήποτε κριθέν αιμορραγικό συμβάν, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ήσσονος σημασίας. Το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο του κριθέντος μείζονος αιμορραγικού συμβάντος (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (CRNM) (κατά τη θεραπεία) αναφέρθηκε για 6 (3,4%) ασθενείς στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης και για 3 (3,3%) ασθενείς στην ομάδα SOC.

Διεξήχθη μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη φάσης III (1160.108) πολλαπλών κέντρων, ενός σκέλους, προοπτικής κοόρτης ασφάλειας, με σκοπό την αξιολόγηση της ασφάλειας της ετεξιλικής δαβιγατράνης για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως και κάτω των 18 ετών. Επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη ασθενείς που χρειάστηκαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της

αρχικής θεραπείας για επιβεβαιωμένη VTE (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες στην ηλικία και το βάρος τους δόσεις ενός κατάλληλου για την ηλικία σκευάσματος (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξιλικής δαβιγατράνης έως ότου υποχωρήσει ο κλινικός παράγοντας κινδύνου ή έως 12 μήνες κατ' ανώτατο όριο. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης περιλάμβαναν την επανεμφάνιση VTE, τα μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά συμβάντα και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά συμβάντα) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης κρίθηκαν από ανεξάρτητη τυφλή επιτροπή κρίσης.

Συνολικά, 214 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη, μεταξύ των οποίων 162 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 1 (από 12 έως λιγότερο από 18 ετών), 43 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 2 (από 2 έως λιγότερο από 12 ετών) και 9 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 3 (από τη γέννηση έως λιγότερο από 2 ετών). Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, 3 ασθενείς (1,4%) παρουσίασαν επιβεβαιωμένη κατά την κρίση υποτροπιάζουσα VTE εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιβεβαιωμένα κατά κρίση αιμορραγικά συμβάντα κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας αναφέρθηκαν για 48 ασθενείς (22,5%) εντός των πρώτων 12 μηνών. Η πλειονότητα των αιμορραγικών συμβάντων ήταν ήσσονος σημασίας. Σε 3 ασθενείς (1,4%), ένα επιβεβαιωμένο κατά την κρίση μείζον αιμορραγικό συμβάν εμφανίστηκε εντός των πρώτων 12 μηνών. Για 3 ασθενείς (1,4%), αναφέρθηκε αιμορραγία CRNM επιβεβαιωμένη κατά την κρίση εντός των πρώτων 12 μηνών. Δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, 3 ασθενείς (1,4%) εμφάνισαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) ή παρουσίασαν επιδείνωση του PTS εντός των πρώτων 12 μηνών.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η ετεξιλική δαβιγατράνη μετατρέπεται γρήγορα και πλήρως σε δαβιγατράνη, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Η διάσπαση του προφαρμάκου ετεξιλικής δαβιγατράνης με καταλυόμενη από εστεράση υδρόλυση προς τη δραστική αρχή δαβιγατράνης είναι η κυρίαρχη μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της δαβιγατράνης μετά την από του στόματος χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης ήταν περίπου 6,5 %. Μετά την από του στόματος χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ της δαβιγατράνης στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα με την  $C_{max}$  να επιτυγχάνεται εντός 0,5 και 2,0 ωρών μετά τη χορήγηση.

### Απορρόφηση

Μια μελέτη αξιολόγησης της μετεγχειρητικής απορρόφησης της ετεξιλικής δαβιγατράνης, 1- 3 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, κατέδειξε σχετικά αργή απορρόφηση σε σύγκριση με εκείνη σε υγιείς εθελοντές, παρουσιάζοντας ένα ομαλό προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου στο πλάσμα χωρίς υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται στις 6 ώρες μετά τη χορήγηση σε μετεγχειρητική περίοδο λόγω παραγόντων που συμβάλλουν, όπως η αναισθησία, η γαστρεντερική πάρεση και οι χειρουργικές επιδράσεις που είναι ανεξάρτητες από το σκεύασμα του από του στόματος χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Αποδείχθηκε σε μια περαιτέρω μελέτη ότι η αργή και καθυστερημένη απορρόφηση είναι συνήθως παρούσα μόνο την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Τις επόμενες ημέρες η απορρόφηση της δαβιγατράνης είναι ταχεία με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης, αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 2 ώρες. Η  $C_{max}$  και η AUC ήταν ανάλογες της δόσης.

Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα μπορεί να αυξηθεί κατά 75 % μετά από μία εφάπαξ δόση και κατά 37 % σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με το σκεύασμα αναφοράς σε καψάκιο όταν τα σφαιρίδια λαμβάνονται χωρίς το κέλυφος του καψακίου υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης (HPMC). Ως εκ τούτου, η ακεραιότητα των καψακίων HPMC θα πρέπει πάντα να διατηρείται κατά την κλινική χρήση για να αποφεύγεται η ακούσια αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης (βλ. παράγραφο 4.2).

## Κατανομή

Παρατηρήθηκε χαμηλή (34- 35 %) ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση δέσμευση της δαβιγατράνης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Ο όγκος κατανομής της δαβιγατράνης 60-70 L υπερβαίνει τον όγκο του συνολικού νερού του σώματος υποδεικνύοντας μέτρια ιστική κατανομή της δαβιγατράνης.

## Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός και η απέκκριση της δαβιγατράνης μελετήθηκαν μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένης δαβιγατράνης σε υγιή αρσενικά άτομα. Μετά από μια ενδοφλέβια δόση, η ραδιενέργεια που προέρχεται από τη δαβιγατράνη αποβλήθηκε κυρίως στα ούρα (85 %). Η αποβολή με τα κόπρανα αντιπροσώπευε το 6 % της χορηγηθείσας δόσης. Η ανάκτηση της συνολικής ραδιενέργειας κυμάνθηκε από 88- 94 % της χορηγηθείσας δόσης έως 168 ώρες μετά τη δόση.

Η δαβιγατράνη υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλογλυκουρονίδια. Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλογλυκουρονίδιο, καθένα από τα οποία αντιπροσωπεύει λιγότερο από 10 % της συνολικής δαβιγατράνης στο πλάσμα. Τχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με ιδιαίτερα ευαίσθητες αναλυτικές μεθόδους. Η δαβιγατράνη αποβάλλεται κυρίως σε αμετάβλητη μορφή στα ούρα, με ρυθμό περίπου 100 ml/min που αντιστοιχεί στον ρυθμό πειραματικής διήθησης.

## Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης στο πλάσμα παρουσίασαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις παρατηρήθηκε τελικός χρόνος ημιζωής περίπου 12- 14 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής ήταν ανεξάρτητος από τη δόση. Ο χρόνος ημιζωής παρατείνεται εάν η νεφρική λειτουργία είναι μειωμένη, όπως φαίνεται στον πίνακα 30.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) της δαβιγατράνης 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 ό,τι σε εκείνους χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Σε 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 αυτόν που παρατηρήθηκε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

### **Πίνακας 30: Χρόνος ημιζωής της ολικής δαβιγατράνης σε υγιή άτομα και άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία.**

<b>Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL,) [ml/min]</b>	<b>gMean (gCV %; εύρος) χρόνος ημιζωής [h]</b>
≥ 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)

Επιπλέον, η έκθεση στη δαβιγατράνη (στην κατώτατη και την ανώτατη τιμή) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής ετικέτας σε ασθενείς με NVAf με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 15- 30 ml/min) που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη 75 mg δύο φορές ημερησίως. Αυτό το σχήμα οδήγησε σε μια γεωμετρική

μέση συγκέντρωση κοίτης 155 ng/ml (gCV 76,9 %), μετρούμενη αμέσως πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης και σε μια γεωμετρική μέση συγκέντρωση αιχμής 202 ng/ml (gCV 70,6 %), μετρούμενη δύο ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

Η κάθαρση της δαβιγατράνης από την αιμοκάθαρση διερευνήθηκε σε 7 ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η αιμοκάθαρση διεξήχθη με ρυθμό ροής διαλύματος 700 ml/min, διάρκεια τεσσάρων ωρών και ρυθμό ροής αίματος είτε 200 ml/min είτε 350- 390 ml/min. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση του 50 % έως 60 % των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης, αντίστοιχα. Η ποσότητα της ουσίας που απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση είναι ανάλογη του ρυθμού ροής του αίματος μέχρι ρυθμό ροής αίματος 300 mL/min. Η αντιπηκτική δράση της δαβιγατράνης μειώθηκε με τη μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και η σχέση PK/PD δεν επηρεάστηκε από τη διαδικασία.

Η διάμεση τιμή του CrCL στο RE-LY ήταν 68,4 ml/min. Σχεδόν οι μισοί (45,8 %) των ασθενών RE-LY είχαν CrCL > 50- < 80 mL/min. Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min) είχαν κατά μέσο όρο 2,29 φορές και 1,81 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα πριν και μετά τη δόση, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (CrCL  $\geq$  80 ml/min).

Η διάμεση τιμή του CrCL στη μελέτη RE-COVER ήταν 100,4 ml/min. Το 21,7 % των ασθενών είχε ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL > 50- < 80 mL/min) και το 4,5 % των ασθενών είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 mL/min). Οι ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είχαν σε σταθερή κατάσταση κατά μέσο όρο 1,8 φορές και 3,6 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα πριν από τη δόση σε σύγκριση με τους ασθενείς με CrCL > 80 ml/min, αντίστοιχα. Παρόμοιες τιμές για το CrCL βρέθηκαν στο RE-COVER II.

Η διάμεση τιμή του 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 της AUC κατά 40 έως 60 % και της C<sub>max</sub> κατά περισσότερο από 25 % σε σύγκριση με νεαρά άτομα. Η επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στη δαβιγατράνη επιβεβαιώθηκε στη μελέτη RE-LY με περίπου 31 % υψηλότερη συγκέντρωση trough για άτομα  $\geq$  75 ετών και κατά περίπου 22 % χαμηλότερη συγκέντρωση trough για άτομα < 65 ετών σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Σωματικό βάρος*

Οι συγκεντρώσεις δαβιγατράνη ήταν περίπου 20 % χαμηλότερες σε ενήλικες ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg σε σύγκριση με 50- 100 kg. Η πλειονότητα (80,8 %) των ατόμων ανήκε στην κατηγορία  $\geq$  50 kg και < 100 kg χωρίς να διαπιστωθεί σαφής διαφορά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ενήλικες ασθενείς < 50 kg.

#### *Φύλο*

Η έκθεση στη δραστική ουσία στις μελέτες πρωτοπαθούς πρόληψης VTE ήταν περίπου 40 % έως 50 % υψηλότερη στις γυναίκες ασθενείς και δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, οι γυναίκες είχαν κατά μέσο όρο 30 % υψηλότερες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια και μετά τη δόση. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

## Εθνοτική καταγωγή

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές δια-εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφροαμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της δαβιγατράνης.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από στόματος χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σύμφωνα με τον καθορισμένο από το πρωτόκολλο αλγόριθμο δοσολογίας οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρείται σε ενήλικες με DVT/PE. Με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των μελετών DIVERSITY και 1160.108, οι παρατηρούμενες γεωμετρικές μέσες εκθέσεις trough ήταν 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml και 99,1 ng/ml σε παιδιατρικούς ασθενείς με VTE ηλικίας 0 έως < 2 ετών, 2 έως < 12 ετών και 12 έως < 18 ετών, αντίστοιχα.

## Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης *in vitro* δεν έδειξαν αναστολή ή επαγωγή των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Αυτό επιβεβαιώθηκε από μελέτες *in vivo* με υγιείς εθελοντές, οι οποίοι δεν εμφάνισαν καμία αλληλεπίδραση μεταξύ αυτής της θεραπείας και των ακόλουθων δραστικών ουσιών: ατορβαστατίνη (CYP3A4), διγοξίνη (αλληλεπίδραση με τον μεταφορέα P-gp) και δικλοφενάκη (CYP2C9).

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν στην υπερβολική φαρμακοδυναμική δράση της δαβιγατράνης.

Παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης της απώλειας πριν από την εμφύτευση στα 70 mg/kg (5πλάσιο του επιπέδου έκθεσης στο πλάσμα σε ασθενείς). Σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (5- έως 10πλάσιο του επιπέδου έκθεσης στο πλάσμα σε ασθενείς), παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους και της βιωσιμότητας του εμβρύου μαζί με αύξηση των εμβρυϊκών παραλλαγών σε αρουραίους και κουνέλια. Στην προ- και μεταγεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση της εμβρυϊκής θνησιμότητας σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (δόση που αντιστοιχεί σε επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα 4 φορές υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς).

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά άτομα που διεξήχθη σε αρουραίους Han Wistar, η θνησιμότητα συνδέθηκε με αιμορραγικά συμβάντα σε παρόμοιες εκθέσεις, στις οποίες παρατηρήθηκε αιμορραγία σε ενήλικα ζώα. Τόσο στους ενήλικους όσο και στους νεαρούς αρουραίους, η θνησιμότητα θεωρείται ότι σχετίζεται με την υπερβολική φαρμακολογική δραστηριότητα της δαβιγατράνης σε συνδυασμό με την άσκηση μηχανικών δυνάμεων κατά τη διάρκεια της δοσολογίας και του χειρισμού. Τα δεδομένα της μελέτης τοξικότητας σε νεαρά ζώα δεν έδειξαν ούτε αυξημένη ευαισθησία στην τοξικότητα ούτε κάποια τοξικότητα ειδικά για τα νεαρά ζώα.

Σε τοξικολογικές μελέτες διάρκειας ζωής σε αρουραίους και ποντίκια, δεν υπήρχαν ενδείξεις για το καρκινικό δυναμικό της δαβιγατράνης έως τις μέγιστες δόσεις των 200 mg/kg.

Η δαβιγατράνη, το ενεργό τμήμα της ετεξιλικής δαβιγατράνης 74 esylatee, είναι ανθεκτικό στο περιβάλλον.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

### Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Τάλκης  
Υπρομελλόζη

### Κέλυφος καψακίου

Καρμίνη ινδικού χρώματος (E132)  
Χλωριούχο κάλιο  
Καραγενάνη  
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)  
Υπρομελλόζη

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

18 μήνες

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

### Κυψέλη:

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

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

### Κυψέλη

OPA-Alu-PVC/Alu blister που περιέχει 10, 30, 60 ή 180 σκληρά καψάκια.

Διάτρητες κυψέλες OPA-Alu-PVC/Alu που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ή 180 x 1 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

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

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
Λεόν, ΙΣΠΑΝΙΑ

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

EU/1/23/1769/007  
EU/1/23/1769/008  
EU/1/23/1769/009  
EU/1/23/1769/010  
EU/1/23/1769/011  
EU/1/23/1769/012  
EU/1/23/1769/013  
EU/1/23/1769/014  
EU/1/23/1769/015

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Φεβρουάριος 2024  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

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

Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (ως 75 esylatee).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Μέγεθος 0 (περίπου 22 mm), γαλάζιο αδιαφανές κάλυμμα και λευκό αδιαφανές σώμα, σκληρό καψάκιο γεμάτη με σφαιρίδια λευκού έως κιτρινωπού χρώματος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (NVAF), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), ηλικία  $\geq 75$  ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA Class  $\geq$  II), σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας DVT και PE σε ενήλικες

Θεραπεία των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (VTE) και πρόληψη των επαναλαμβανόμενων VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία κάτω των 18 ετών.

Για τις κατάλληλες για την ηλικία μορφές δόσης, βλ. παράγραφο 4.2.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Ποσολογία

Τα καψάκια Dabigatran etexilate Leon Farma μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω που είναι σε θέση να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα. Η δόση που αναφέρεται στον σχετικό δοσολογικό πίνακα ενός σκευάσματος θα πρέπει να συνταγογραφείται με βάση το βάρος και την ηλικία του παιδιού.

Στην αγορά διατίθενται και άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω των 8 ετών:

- Άλλες φαρμακευτικές μορφές μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για τη χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως οι επικαλυμμένοι κόκκοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι σε θέση να καταπιεί μαλακή τροφή.
- Άλλες φαρμακευτικές μορφές όπως η σκόνη και ο διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

*Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με NVAF με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF) Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ σε ενήλικες (DVT/PE)*



Οι συνιστώμενες δόσεις της ετεξιλικής δαβιγατράνης στις ενδείξεις SPAF, DVT και PE παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Συστάσεις δόσεων για SPAF, DVT και PE.**

	<b>Σύσταση δόσης</b>
Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με NVAF με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)	300 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο 150 mg δύο φορές ημερησίως
Θεραπεία της DVT και ΠΕ, και πρόληψη της υποτροπιάζουσας φλεβοθρόμβωσης και ΠΕ σε ενήλικες (DVT/PE)	300 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές ημερησίως μετά από θεραπεία με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες
<b>Συνιστάται μείωση της δόσης</b>	
Ασθενείς ηλικίας $\geq 80$ ετών	ημερήσια δόση 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης που λαμβάνεται ως ένα καψάκιο 110 mg δύο φορές την ημέρα
Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη	
<b>Μείωση της δόσης προς εξέταση</b>	
Ασθενείς μεταξύ 75- 80 ετών	η ημερήσια δόση της ετεξιλικής δαβιγατράνης των 300 mg ή 220 mg θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την ατομική 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 DVT/PE η σύσταση για τη χρήση 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης που λαμβάνεται ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές ημερησίως βασίζεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις και δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το κλινικό περιβάλλον. Βλέπε παρακάτω και τις παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2.

Σε περίπτωση δυσανεξίας στην ετεξιλική δαβιγατράνη οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να συμβουλευθούν αμέσως τον θεράποντα ιατρό τους προκειμένου να μεταβούν σε εναλλακτικές αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής που σχετίζονται με την κοιλιακή μαρμαρυγή ή για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση/ΠΕ.

*Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη*

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται με τον υπολογισμό της κάθαρσης κρεατινίνης (CrCL) πριν από την έναρξη της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη, ώστε να αποκλείονται οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. CrCL < 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).
- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να αξιολογείται όταν υπάρχει υποψία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. υποβολαιμία, αφυδάτωση και σε

περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξλική δαβιγατράνη τουλάχιστον μία φορά το χρόνο ή συχνότερα ανάλογα με τις ανάγκες σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία θα μπορούσε να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (π.χ. υποβολαιμία, αφυδάτωση και σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης ορισμένων 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 ετεξλικής δαβιγατράνης στις ενδείξεις SPAF, DVT και PE παρουσιάζεται στον πίνακα 2.

#### **Πίνακας 2: Διάρκεια χρήσης για SPAF και DVT/PE.**

<b>Ενδειξη</b>	<b>Διάρκεια χρήσης</b>
SPAF	Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί μακροπρόθεσμα.
DVT/PE	Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4). Η σύντομη διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και η μεγαλύτερη διάρκεια θα πρέπει να βασίζεται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή σε ιδιοπαθή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή ΠΕ.

#### *Παραληφθείσα δόση*

Μια ξεχασμένη δόση ετεξλικής δαβιγατράνης μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Από 6 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση και μετά, η ξεχασμένη δόση θα πρέπει να παραλείπεται. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για να αναπληρωθούν οι μεμονωμένες δόσεις που παραλείφθηκαν.

#### *Διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης*

Η θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν εμφανίσουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

#### *Εναλλαγή*

Θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

Συνιστάται να περιμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση πριν από τη μετάβαση από την ετεξλική δαβιγατράνη σε ένα παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρεντερικά αντιπηκτικά στην ετεξλική δαβιγατράνη

Το παρεντερικό αντιπηκτικό θα πρέπει να διακόπτεται και η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινά 0- 2 ώρες πριν από τη στιγμή που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας ή κατά τη στιγμή της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA):

Ο χρόνος έναρξης της VKA θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση το CrCL ως εξής:

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

Επειδή η ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να επηρεάσει το Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR), ο INR θα αντικατοπτρίζει καλύτερα την επίδραση της VKA μόνο αφού η ετεξιλική δαβιγατράνη έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Μέχρι τότε, οι τιμές του INR θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

VKA στην ετεξιλική δαβιγατράνη:

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

#### *Καρδιοανάταξη (SPAF)*

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν στην ετεξιλική δαβιγατράνη ενώ υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή.

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

Η κατάλυση με καθετήρα μπορεί να διεξαχθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως. Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη δεν χρειάζεται να διακοπεί (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση στεντ (SPAF)*

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά αφού επιτευχθεί αιμόσταση (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Για τις τροποποιήσεις της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό βλέπε πίνακα 1 ανωτέρω.

##### *Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας*

Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας). Η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να αποφασίζεται κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού, μετά από αξιολόγηση του δυνητικού οφέλους και του κινδύνου για έναν μεμονωμένο ασθενή (βλ. πίνακα 1 ανωτέρω). Μια εξέταση πήξης (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που προκαλείται από υπερβολική έκθεση στη δαβιγατράνη. Όταν εντοπίζεται υπερβολική έκθεση στη δαβιγατράνη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται μειωμένη δόση 220 mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές ημερησίως. Όταν εμφανιστεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Για τα άτομα με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης λόγω του αυξημένου κινδύνου μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. παραπάνω πίνακα 1 και παράγραφο 4.4).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30

ml/min) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν απαιτείται προσαρμογή 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 που λαμβάνονται ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές ημερησίως. Ωστόσο, για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε 220 mg λαμβανόμενο ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

*Ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr), δηλ. αμιοδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την ταυτόχρονη χρήση αμιοδαρόνης ή κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Συνιστάται μείωση της δόσης για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη (βλ. πίνακα 1 ανωτέρω και παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση η ετεξιλική δαβιγατράνη και η βεραπαμίλη θα πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

#### *Βάρος*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2), αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 50 kg (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Φύλο*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της πρόληψης του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με NVAf.

#### Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς

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

Τα καψάκια ετεξιλικής δαβιγατράνης πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το μεσοδιάστημα χορήγησης της δόσης θα 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 ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με το βάρος και την ηλικία καθώς εξελίσσεται η θεραπεία.

Για συνδυασμούς βάρους και ηλικίας που δεν αναφέρονται στον πίνακα δοσολογίας δεν μπορεί να δοθεί σύσταση δοσολογίας.

**Πίνακας 3: Εφάπαξ και συνολική ημερήσια δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης σε χιλιοστόγραμμα (mg) ανά βάρος σε χιλιόγραμμα (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς.**

Συνδυασμοί βάρους/ηλικίας		Ενιαία δόση σε mg	Συνολική ημερήσια δόση
Βάρος σε kg	Ηλικία σε έτη		

11 έως < 13	8 έως < 9	75	150
13 έως < 16	8 έως < 11	110	220
16 έως < 21	8 έως < 14	110	220
21 έως < 26	8 έως < 16	150	300
26 έως < 31	8 έως < 18	150	300
31 έως < 41	8 έως < 18	185	370
41 έως < 51	8 έως < 18	220	440
51 έως < 61	8 έως < 18	260	520
61 έως < 71	8 έως < 18	300	600
71 έως < 81	8 έως < 18	300	600
> 81	10 έως < 18	300	600

Ενιαίες δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων από ένα καψάκιο:

- 300 mg: δύο καψάκια των 150 mg ή τέσσερα καψάκια των 75 mg  
260 mg: ένα καψάκιο 110 mg συν ένα καψάκιο 150 mg ή ένα καψάκιο 110 mg συν δύο καψάκια 75 mg  
220 mg: ως δύο καψάκια των 110 mg  
185 mg: ως ένα καψάκιο 75 mg συν ένα καψάκιο 110 mg  
150 mg: ως ένα καψάκιο 150 mg ή δύο καψάκια 75 mg

#### Αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) θα πρέπει να εκτιμάται χρησιμοποιώντας τον τύπο Schwartz (η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κρεατινίνης πρέπει να ελέγχεται από το τοπικό εργαστήριο).

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR < 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς με eGFR ≥ 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 3.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση και με ορισμένες συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές κ.λπ.).

#### Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

#### Παραληφθείσα δόση

Μια ξεχασμένη δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Από 6 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση και μετά, η ξεχασμένη δόση θα πρέπει να παραλείπεται.

Ποτέ δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για να αναπληρωθούν οι μεμονωμένες δόσεις που παραλείφθηκαν.

#### Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερώνονται να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν ο ασθενής εμφανίσει γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Εναλλαγή

Θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

Συνιστάται να περιμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση πριν από τη μετάβαση από την ετεξιλική

δαβιγατράνη σε ένα παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρεντερικά αντιπηκτικά στην ετεξιλική δαβιγατράνη:

Το παρεντερικό αντιπηκτικό θα πρέπει να διακόπτεται και η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινά 0- 2 ώρες πριν από τη στιγμή που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας ή κατά τη στιγμή της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA):

Οι ασθενείς θα πρέπει να αρχίσουν την VKA 3 ημέρες πριν από τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

Επειδή η ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να επηρεάσει το Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR), το INR θα αντικατοπτρίζει καλύτερα την επίδραση της VKA μόνο μετά τη διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης για τουλάχιστον 2 ημέρες. Μέχρι τότε, οι τιμές του INR θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

VKA στην ετεξιλική δαβιγατράνη:

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

### Μέθοδος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση από το στόμα.

Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρες με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολύνεται η μεταφορά στο στομάχι. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να μην ανοίγουν το καψάκιο, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $CrCL < 30 \text{ ml/min}$ ) σε ενήλικες ασθενείς
- $eGFR < 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Ενεργή κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μείζονα αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχον ή πρόσφατο γαστρεντερικό έλκος, παρουσία κακοήθων νεοπλασιών με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη εγκεφαλική ή νωτιαία κάκωση, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο, τη σπονδυλική στήλη ή το μάτι, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς ή πιθανούς κίρσους του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σημαντικές ενδοσπονδυλικές ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη κ.λπ.) εκτός από ειδικές περιπτώσεις. Αυτές είναι η αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2), όταν η UFH χορηγείται σε δόσεις που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν η UFH χορηγείται κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να επηρεάσει την επιβίωση
- Ταυτόχρονη θεραπεία με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς της P-gp: συστηματική 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**

#### Αιμορραγικός κίνδυνος

Η ετεξλική 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 των αιμοπεταλίων. Αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή/και του αιματοκρίτη ή της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να οδηγεί σε αναζήτηση αιμορραγικού σημείου.

Για ενήλικες ασθενείς σε καταστάσεις απειλητικής για τη ζωή ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης, είναι διαθέσιμος ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη. Για ενήλικες ασθενείς, το φρέσκο ολικό αίμα ή το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, η συγκέντρωση παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένων ή μη ενεργοποιημένων), ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa ή τα συμπυκνώματα αιμοπεταλίων είναι άλλες πιθανές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Σε κλινικές μελέτες, η ετεξλική δαβιγατράνη συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας. Αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους ( $\geq 75$  ετών) για το δοσολογικό σχήμα των 150 mg δύο φορές ημερησίως. Περαιτέρω παράγοντες κινδύνου (βλ. επίσης πίνακα 4) περιλαμβάνουν τη συγχορήγηση με αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως η κλοπιδογρέλη και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), καθώς και την παρουσία ισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

#### Παράγοντες κινδύνου

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

**Πίνακας 4: Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.**

	Παράγοντας κινδύνου
Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία $\geq 75$ ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα δαβιγατράνης στο πλάσμα	<u>Μείζων:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς (30- 50 ml/min CrCL)</li> <li>· Ισχυροί αναστολείς της P-gp (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5)</li> <li>· Ήπιος έως μέτριος αναστολέας της P-gp συγχορήγηση φαρμάκων (π.χ. αμωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και τικαγρελόρη- βλ. παράγραφο 4.5)</li> </ul>
	<u>Ελάσσων:</u> <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>· ASA και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως η κλοπιδογρέλη</li> <li>· ΜΣΑΦ</li> <li>· SSRIs ή SNRIs</li> <li>· Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επηρεάσουν την αιμόσταση</li> </ul>

Ασθένειες/διαδικασίες με ειδικές αιμορραγικοί κίνδυνοι	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές της πήξης</li> <li>· Θρομβοπενία ή λειτουργικά ελαττώματα αιμοπεταλίων</li> <li>· Πρόσφατη βιοψία, σοβαρό τραύμα</li> <li>· Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα</li> <li>· Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση</li> </ul>
--	---

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ενήλικες ασθενείς < 50 kg (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξλικής δαβιγατράνης με αναστολείς της P-gp δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς, αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Προφυλάξεις και αντιμετώπιση του αιμορραγικού κινδύνου

Για τη διαχείριση των επιπλοκών αιμορραγίας, βλ. επίσης παράγραφο 4.9.

#### *Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου*

Η παρουσία βλαβών, παθήσεων, διαδικασιών ή/και φαρμακολογικής θεραπείας (όπως ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακά, SSRI και SNRI, βλ. παράγραφο 4.5), οι οποίες αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί των κινδύνων αιμορραγίας.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ενεργό μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των κινδύνων αιμορραγίας.

#### *Στενή κλινική παρακολούθηση*

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ιδίως εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 4 ανωτέρω). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται όταν η ετεξλική δαβιγατράνη συγχωρηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς της P-gp) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία αιμορραγίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης*

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόψουν την ετεξλική δαβιγατράνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Όταν εμφανίζονται σοβαρές αιμορραγίες, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, να διερευνάται η πηγή της αιμορραγίας και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδारουσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδारουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη.

#### *Χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων*

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



### Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Παρόλο που το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικά συνήθη αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με τη δαβιγατράνη αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη για την ανίχνευση υπερβολικά υψηλής έκθεσης στη δαβιγατράνη παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου. Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξης της εκαρονίνης (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 δοκιμών (βλ. παράγραφο 5.1). Η δοκιμασία του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πηλίκου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς που λαμβάνουν ετεξιλική δαβιγατράνη και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις του INR. Ως εκ τούτου, δεν θα πρέπει να διενεργούνται δοκιμασίες INR.

Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται τα όρια της δοκιμασίας πήξης σε επίπεδο κατώτατου ορίου για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Δεν είναι γνωστά τα αντίστοιχα όρια για τους παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

#### **Πίνακας 5: Κατώτατα όρια δοκιμασίας πήξης στην κατώτατη τιμή για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.**

Δοκιμή (κατώτατη τιμή)	Ενδειξη
	<b>SPAF και DVT/PE</b>
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [x-πλάσιο ανώτερο όριο του φυσιολογικού]	> 3
aPTT [x-πλάσιο ανώτερο όριο του φυσιολογικού]	> 2
INR	Δεν πρέπει να εκτελείται

#### Χρήση ινωδολυτικών φαρμάκων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

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

#### Χειρουργικές επεμβάσεις και παρεμβάσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ετεξιλική δαβιγατράνη και υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατικές διαδικασίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να απαιτούν την προσωρινή διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν στην ετεξιλική δαβιγατράνη ενώ υποβάλλονται σε καρδιομετατροπή. Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη (150 mg δύο φορές ημερησίως) δεν χρειάζεται να διακοπεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η θεραπεία διακόπτεται προσωρινά για παρεμβάσεις και δικαιολογείται η αντιπηκτική παρακολούθηση. Η κάθαρση της δαβιγατράνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από οποιοδήποτε επεμβάσεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις μια εξέταση πήξης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1) μπορεί να βοηθήσει να καθοριστεί εάν η αιμόσταση εξακολουθεί να είναι διαταραγμένη.

#### Χειρουργική επέμβαση έκτακτης ανάγκης ή επείγουσες διαδικασίες

Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή του αποτελέσματος της αντιπηκτικής δράσης, ο ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδιαιρούσιζουμάμπη) στη δαβιγατράνη είναι διαθέσιμος για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της

ιδιαιδίωιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη.

Η αναστροφή της θεραπείας με δαβιγατράνη εκθέτει τους ασθενείς στον θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου 24 ώρες μετά τη χορήγηση της ιδιαιδίωιζουμάμπης, εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

#### Υποξεία χειρουργική επέμβαση/παρεμβάσεις

Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Μια χειρουργική επέμβαση/παρέμβαση θα πρέπει να καθυστερήσει εάν είναι δυνατόν μέχρι τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η χειρουργική επέμβαση δεν μπορεί να καθυστερήσει ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του επείγοντος χαρακτήρα της επέμβασης.

#### Επιλεκτική χειρουργική επέμβαση

Εάν είναι δυνατόν, η ετεξιλική δαβιγατράνη πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες. Σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα χειρουργική επέμβαση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της ετεξιλικής δαβιγατράνης 2- 4 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

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

#### **Πίνακας 6: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες για ενήλικες ασθενείς.**

Νεφρική λειτουργία (CrCL mL/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημιζωής σε(ώρες)	Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μεγάλη χειρουργική επέμβαση	Τυπικός 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 διαδικασίες για παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον πίνακα 7.

#### **Πίνακας 7: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες για παιδιατρικούς ασθενείς.**

Νεφρική λειτουργία (eGFR σε mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Διακοπή της δαβιγατράνης πριν από την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση
> 80	24 ώρες πριν
50- 80	2 ημέρες πριν
< 50	Αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Σπονδυλική αναισθησία/επιδερμική αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση

Διαδικασίες όπως η νωτιαία αναισθησία μπορεί να απαιτούν πλήρη αιμοστατική λειτουργία.

Ο κίνδυνος σπονδυλικού ή επισκληρίδιου αιματώματος μπορεί να αυξηθεί σε περιπτώσεις τραυματικής

ή επαναλαμβανόμενης παρακέντησης και από την παρατεταμένη χρήση επισκληρίδιων καθετήρων. Μετά την αφαίρεση του καθετήρα, θα πρέπει να μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης της ετεξιλικής δαβιγατράνης. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνές παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα σπονδυλικού ή επισκληρίδιου αιματώματος.

### Μετεγχειρητική φάση

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να συνεχιστεί/ξεκινήσει μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατό, εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση και έχει αποκατασταθεί επαρκής αιμόσταση.

Οι ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή οι ασθενείς με κίνδυνο υπερέκθεσης, ιδίως οι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. επίσης πίνακα 4), θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

### Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο χειρουργικής θνησιμότητας και με εγγενείς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε αυτούς τους ασθενείς και επομένως θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα  $> 2$  ULN αποκλείστηκαν από τις κύριες μελέτες. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία θεραπείας για αυτόν τον υποπληθυσμό ασθενών και, ως εκ τούτου, η χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Η ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

### Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση επαγωγέων της P-gp αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης στο πλάσμα και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

### Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης (DOACs), συμπεριλαμβανομένου της ετεξιλικής δαβιγατράνης, δεν συνιστώνται για ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης που έχουν διαγνωστεί με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Ειδικότερα για ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (για αντιπηκτικό λύκου, αντισώματα καρδιολιπίνης και αντισώματα κατά της  $\beta 2$ -γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με DOACs θα μπορούσε να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά υποτροπιάζοντος θρομβωτικού συμβάντος σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K.

### Έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)

Στη μελέτη φάσης III RE-LY (SPAF, βλ. παράγραφο 5.1) το συνολικό ποσοστό MI ήταν 0,82, 0,81 και 0,64 % / έτος για την ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως, η ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως και τη βαρφαρίνη, αντίστοιχα, αύξηση του σχετικού κινδύνου για τη δαβιγατράνη κατά 29 % και 27 % σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Ανεξάρτητα από τη θεραπεία, ο υψηλότερος απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης MI παρατηρήθηκε στις ακόλουθες υποομάδες, με παρόμοιο σχετικό κίνδυνο: ασθενείς με προηγούμενο MI, ασθενείς  $\geq 65$  ετών με διαβήτη ή στεφανιαία νόσο, ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $< 40$  % και ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Επιπλέον, παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος MI σε ασθενείς που έπαιρναν ταυτόχρονα ASA συν κλοπιδογρέλη ή μόνο κλοπιδογρέλη.

Στις τρεις ενεργές ελεγχόμενες μελέτες φάσης III για DVT/PE, αναφέρθηκε υψηλότερο ποσοστό MI στους ασθενείς που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη από ό,τι σε εκείνους που έλαβαν βαρφαρίνη: 0,4%

έναντι 0,2% στις βραχυπρόθεσμες μελέτες RE-COVER και RE-COVER II και 0,8% έναντι 0,1% στη μακροπρόθεσμη μελέτη RE-MEDY. Η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτή τη μελέτη ( $p=0,022$ ).

Στη μελέτη RE-SONATE, η οποία συνέκρινε την ετεξιλική δαβιγατράνη με το εικονικό φάρμακο, το ποσοστό των ΜΙ ήταν 0,1% για τους ασθενείς που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη και 0,2% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### Ενεργοί καρκινοπαθείς (DVT/PE, παιδιατρική VTE)

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Για ορισμένους πολύ συγκεκριμένους παιδιατρικούς ασθενείς, π.χ. ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου όπου μπορεί να επηρεαστεί η απορρόφηση, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση αντιπηκτικού με παρεντερική οδό χορήγησης.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Αλληλεπιδράσεις μεταφορέων

Η ετεξιλική δαβιγατράνη είναι υπόστρωμα για τον μεταφορέα εκροής P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gr (βλ. πίνακα 8) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα.

Εάν δεν περιγράφεται διαφορετικά, απαιτείται στενή παρακολούθηση (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν τη δαβιγατράνη συγχρησιμοποιείται με ισχυρούς αναστολείς της P-gr. Μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης σε συνδυασμό με ορισμένους αναστολείς της P-gr (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 5.1).

#### **Πίνακας 8: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέων.**

<u>Αναστολείς της P-gr</u>	
<i>Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοκοναζόλη	Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές AUC <sub>0-∞</sub> και C <sub>max</sub> της δαβιγατράνης κατά 2,38 φορές και 2,35 φορές, αντίστοιχα, μετά από εφάπαξ δόση 400 mg από το στόμα και κατά 2,53 φορές και 2,49 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος χορήγηση 400 mg κετοκοναζόλης άπαξ ημερησίως.
Δρονεδρόνη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη και η δρονεδρόνη χορηγήθηκαν ταυτόχρονα συνολικές οι τιμές AUC <sub>0-∞</sub> και C <sub>max</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση 400 mg δρονεδρόνης bid και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από εφάπαξ χορήγηση 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, Κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> μπορεί να αναμένεται παρόμοιο αποτέλεσμα όπως με την κετοκοναζόλη.

Γκλεκαπρεβίρη / Πιμπρεντασβίρη	<p>Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με τον συνδυασμό σταθερής δόσης της.</p> <p>Οι αναστολείς της P-gp γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την έκθεση της δαβιγατράνης και μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.</p>
<u>Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση</u>	
Τακρόλιμους	<p>Το τακρόλιμους έχει βρεθεί <i>in vitro</i> ότι έχει παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής επίδρασης στην P-gp όπως αυτή που παρατηρείται με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με τακρόλιμους. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά δεδομένα με ένα άλλο υπόστρωμα της P-gp (εβερόλιμους) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gp με το τακρόλιμους είναι ασθενέστερη από εκείνη που παρατηρείται με ισχυρούς αναστολείς της P-gp.</p>
<u>Προφυλάξεις σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</u>	
Βεραπαμίλη	<p>Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη (150 mg) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από το στόμα, η C<sub>max</sub> και η AUC της δαβιγατράνης αυξήθηκαν, αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής διαφέρει ανάλογα με τον χρόνο χορήγησης και το σκεύασμα της βεραπαμίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p> <p>Η μεγαλύτερη αύξηση της έκθεσης στη δαβιγατράνη παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση ενός σκευάσματος βεραπαμίλης άμεσης αποδέσμευσης που χορηγήθηκε μία ώρα πριν από τη λήψη 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 προοδευτικά με τη χορήγηση ενός σκευάσματος 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 βεραπαμίλης (αύξηση της C<sub>max</sub> κατά περίπου 1,6 φορές και AUC περίπου 1,5 φορές).</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε 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>
Αμιοδαρόνη	<p>Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε με μία εφάπαξ από του στόματος δόση 600 mg αμιοδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός απορρόφησης της αμιοδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη της DEA παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητοι. Η AUC και η C<sub>max</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιοδαρόνης, το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιοδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
Κινιδίνη	<p>Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε 2η ώρα έως συνολική δόση 1 000 mg. Η ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγήθηκε δύο φορές ημερησίως επί 3 διαδοχικές ημέρες, την 3<sup>η</sup> ημέρα είτε με είτε χωρίς κινιδίνη. Η AUC<sub>t,ss</sub> και η C<sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά μέσο όρο κατά 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα, με την ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
Κλαριθρομυκίνη	<p>Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές ημερησίως) χορηγήθηκε μαζί με ετεξιλική δαβιγατράνη σε υγιείς εθελοντές, αύξηση της AUC κατά περίπου 1,19 φορές και παρατηρήθηκε αύξηση της C<sub>max</sub> κατά περίπου 1,15 φορές.</p>

Τικαγρελόρη	<p>Όταν συγχωρηγήθηκε εφάπαξ δόση 75 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης ταυτόχρονα με μια 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-πλάσια και 1,46-πλάσια για τη C<sub>max</sub> και την AUC, αντίστοιχα.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση δόσης φόρτωσης 180 mg τικαγρελόρης και 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (σε σταθερή κατάσταση) αύξησε τις AUC<sub>t,ss</sub> και C<sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη που χορηγήθηκε μόνη της. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg τικαγρελόρης χορηγήθηκε 2 ώρες μετά τα 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (σε σταθερή κατάσταση), η αύξηση της AUC<sub>t,ss</sub> και της C<sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης μειώθηκε σε 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη που χορηγήθηκε μόνο του. Αυτή η κλιμακωτή λήψη είναι η συνιστώμενη χορήγηση για την έναρξη της τικαγρελόρης με δόση φόρτωσης.</p> <p>Ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg τικαγρελόρης b.i.d. (δόση συντήρησης) με τα 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης αύξησαν τις προσαρμοσμένες AUC<sub>t,ss</sub> και C<sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης 1,26 φορές και 1,29 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξιλική δαβιγατράνη που χορηγήθηκε μόνη της.</p>
Ποσακοναζόλη	<p>Η ποζακοναζόλη αναστέλλει επίσης σε κάποιο βαθμό την P-gp, αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά.</p> <p>Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγείται με ποζακοναζόλη.</p>
<b>Επαγωγείς της P-gp</b>	
<i>Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση.</i>	
π.χ. ριφαμπικίνη, Βαλσαμόχορτο (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινοτοΐνη	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένη δαβιγατράνη συγκεντρώσεις.</p> <p>Προχορήγηση του επαγωγέα του ανιχνευτή ριφαμπικίνη σε δόση 600 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες μείωσε τη συνολική μέγιστη και συνολική έκθεση στη δαβιγατράνη κατά 65,5 % και 67 %, αντίστοιχα. Η επαγωγική επίδραση μειώθηκε με αποτέλεσμα η έκθεση στη δαβιγατράνη να είναι κοντά στην τιμή αναφοράς την 7η ημέρα μετά τη διακοπή της θεραπείας με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας μετά από άλλες 7 ημέρες.</p>
<b>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</b>	
<i>Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση</i>	
π.χ. ριτοναβίρη και τους συνδυασμούς της με άλλες πρωτεάσες αναστολείς	<p>Αυτά επηρεάζουν την P-gp (είτε ως αναστολέας είτε ως επαγωγέας). Δεν έχουν μελετηθεί και δεν συνιστώνται επομένως για ταυτόχρονη θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη.</p>
<b>Υπόστρωμα P-gp</b>	
Διγοξίνη	<p>Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη διγοξίνη και κλινικά σημαντικές αλλαγές στην έκθεση στη δαβιγατράνη.</p>

Αντιπηκτικά και φάρμακα κατά της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων

Δεν υπάρχει καμία ή υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία με τις ακόλουθες θεραπείες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με την ετεξιλική δαβιγατράνη: αντιπηκτικά όπως η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) και τα παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη, desirudin), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης K, ριβαροξαβάνη ή άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3), και φαρμακευτικά προϊόντα κατά της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, όπως ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, πρασουγκρέλη, τικαγκρελόρη, δεξτράνη και σουλφινπυραζόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν στη μελέτη φάσης III RE-LY (βλ. παράγραφο 5.1) παρατηρήθηκε ότι η ταυτόχρονη χρήση άλλων από του στόματος ή παρεντερικά χορηγούμενων αντιπηκτικών αυξάνει τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας τόσο με την ετεξιλική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη κατά περίπου 2,5 φορές, κυρίως σε σχέση με καταστάσεις κατά τη μετάβαση από ένα αντιπηκτικό σε άλλο (βλ. παράγραφο 4.3). Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών, ASA ή κλοπιδογρέλης περίπου διπλασίασε τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας τόσο με την ετεξιλική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η UFH μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.3).

**Πίνακας 9: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα κατά της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.**

ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ που χορηγούνται για βραχυπρόθεσμη αναλγησία έχει αποδειχθεί ότι δεν σχετίζονται με αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ετεξιλική δαβιγατράνη. Με χρόνια χρήση στη μελέτη RE-LY, τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50 % τόσο στην ετεξιλική δαβιγατράνη όσο και στη βαρφαρίνη.
Κλοπιδογρέλη	Σε νεαρούς υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση ετεξιλικής δαβιγατράνης και κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων τριχοειδικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπλέον, η AUC <sub>t,ss</sub> και η C <sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης και τα μέτρα πήξης για την επίδραση της δαβιγατράνης ή η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ως μέτρο της επίδρασης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα συγκρίνοντας τη συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης 300 mg ή 600 mg κλοπιδογρέλης, η AUC <sub>t,ss</sub> και η C <sub>max,ss</sub> της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 30- 40 % (βλ. παράγραφο 4.4).
ASA	Η συγχορήγηση ASA και 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως μπορεί να αυξήσει την κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12 % σε 18 % και 24 % με 81 mg και 325 mg ASA, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).
LMWH	Η ταυτόχρονη χρήση LMWHs, όπως η ενοξαπαρίνη και η ετεξιλική δαβιγατράνη, δεν έχει διερευνηθεί ειδικά. Μετά τη μετάβαση από 3ήμερη θεραπεία με μία φορά ημερησίως 40 mg ενοξαπαρίνης s.c., 24 ώρες μετά την τελευταία δόση ενοξαπαρίνης η έκθεση στη δαβιγατράνη ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από εκείνη μετά τη χορήγηση μόνο της ετεξιλικής δαβιγατράνης (εφάπαξ δόση 220 mg). Παρατηρήθηκε υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με προθεραπεία με ενοξαπαρίνη σε σύγκριση με εκείνη μετά τη θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στην επίδραση μεταφοράς της θεραπείας με ενοξαπαρίνη και θεωρείται ότι δεν έχει κλινική σημασία. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες που σχετίζονται με τη δαβιγατράνη δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία με ενοξαπαρίνη.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

**Πίνακας 10: Άλλες αλληλεπιδράσεις.**

<u>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI)</u>	
SSRIs, SNRIs	Οι SSRIs και SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας στην RE-LY σε όλες τις ομάδες θεραπείας,
<u>Ουσίες που επηρεάζουν το γαστρικό pH</u>	
Παντοπραζόλη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση της AUC της δαβιγατράνης κατά περίπου 30 %. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με την ετεξιλική δαβιγατράνη σε κλινικές μελέτες και η ταυτόχρονη θεραπεία με PPI δεν φαίνεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης.
Ρανιτιδίνη	Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με την ετεξιλική δαβιγατράνη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης της δαβιγατράνης.

### Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με το μεταβολικό προφίλ της ετεξιλικής δαβιγατράνης και της δαβιγατράνης

Η ετεξιλική δαβιγατράνη και τη δαβιγατράνη δεν μεταβολίζονται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 και δεν έχουν *in vitro* επιδράσεις στα ανθρώπινα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται συναφείς αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με τη δαβιγατράνη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.

### Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση της δαβιγατράνης στα βρέφη κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο.

Σε μελέτες σε ζώα παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των θηλυκών με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης της προ-εμφυτευτικής απώλειας σε 70 mg/kg (που αντιπροσωπεύει 5 φορές υψηλότερο επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα σε σύγκριση με τους ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις στη γυναικεία γονιμότητα. Δεν υπήρξε καμία επίδραση στην ανδρική γονιμότητα. Σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (που αντιπροσωπεύουν 5- έως 10 φορές υψηλότερο επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα σε σχέση με τους ασθενείς), παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου και της εμβρυοεμβρυϊκής βιωσιμότητας μαζί με αύξηση των εμβρυϊκών παραλλαγών σε αρουραίους



και κουνέλια. Στην προ- και μεταγεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση της εμβρυϊκής θνησιμότητας σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (δόση που αντιστοιχεί σε επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα 4 φορές υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ετεξιλική δαβιγατράνη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες συνολικά σε περίπου 64 000 ασθενείς, εκ των οποίων περίπου 35 000 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη. Συνολικά, το 22% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής (μακροχρόνια θεραπεία για έως και 3 έτη), το 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για DVT/PE και το 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για την πρόληψη DVT/PE παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα είναι οι αιμορραγίες που εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 16,6% σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής και σε ποσοστό 14,4% των ενήλικων ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία για DVT/PE. Επιπλέον, αιμορραγία εμφανίστηκε στο 19,4% των ασθενών στη μελέτη πρόληψης DVT/PE RE-MEDY (ενήλικες ασθενείς) και στο 10,5% των ασθενών στη μελέτη πρόληψης DVT/PE RE-SONATE (ενήλικες ασθενείς).

Δεδομένου ότι οι πληθυσμοί ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία στις τρεις ενδείξεις δεν είναι συγκρίσιμοι και τα αιμορραγικά συμβάντα κατανέμονται σε διάφορες κατηγορίες οργάνων συστήματος (SOC), μια συνοπτική περιγραφή της μείζονος και οποιασδήποτε αιμορραγίας αναλύεται ανά ένδειξη και παρέχεται στους πίνακες 12- 15 παρακάτω.

Αν και η συχνότητα εμφάνισης σε κλινικές μελέτες είναι χαμηλή, μπορεί να εμφανιστεί μείζων ή σοβαρή αιμορραγία και, ανεξάρτητα από την εντόπιση, μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία, απειλητική για τη ζωή ή ακόμη και θανατηφόρα αποτελέσματα.

##### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 11 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από μελέτες και δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην ένδειξη πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, θεραπεία θρομβοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων/ΠΕ και πρόληψη θρομβοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων/ΠΕ. Ταξινομούνται υπό τις επικεφαλίδες της Κατηγορίας Οργάνων Συστήματος (SOC) και της συχνότητας με την ακόλουθη σύμβαση: 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 από τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### Πίνακας 11: Ανεπιθύμητες ενέργειες.

	Συχνότητα	
<b>SOC / Προτιμώμενος όρος.</b>	<b>Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή</b>	<b>Θεραπεία DVT/PE και πρόληψη DVT/PE</b>
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		
Αναιμία	συχνές	όχι συχνές
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	όχι συχνές	μη γνωστές

Θρομβοπενία	όχι συχνές	σπάνιες
Μειωμένος αιματοκρίτης	σπάνιες	μη γνωστές
Ουδετεροπενία	μη γνωστές	μη γνωστές
Ακοκκιοκυττάρωση	μη γνωστές	μη γνωστές
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος		
Υπερευαισθησία σε φάρμακα	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
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	όχι συχνές	σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές		
Αιμάτωμα	όχι συχνές συχνές	όχι συχνές
Αιμορραγία	όχι συχνές	όχι συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου		
Επίσταξη	συχνές	συχνές
Αιμόπτυση	όχι συχνές	όχι συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές		
Γαστρεντερική αιμορραγία	συχνές	συχνές
Κοιλιακός πόνος	συχνές	όχι συχνές
Διάρροια	συχνές	όχι συχνές
Δυσπεψία	συχνές	συχνές
Ναυτία	συχνές	όχι συχνές
Ορθική αιμορραγία	όχι συχνές	συχνές
Αιμορραγία αιμορροΐδων	όχι συχνές	όχι συχνές
Γαστρεντερικό έλκος, συμπεριλαμβανομένου	όχι συχνές	όχι συχνές
Γαστροοισοφαγίτιδα	όχι συχνές	όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	όχι συχνές	όχι συχνές
Εμετός	όχι συχνές	όχι συχνές
Δυσφαγία	όχι συχνές	σπάνιες
Ήπατοχολικές διαταραχές		
Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία/Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη	όχι συχνές	όχι συχνές
Αμινοτρανσφεράση αλανίνης αυξημένο	όχι συχνές	όχι συχνές
Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένο	όχι συχνές	όχι συχνές
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	σπάνιες	όχι συχνές
Υπερβιλιρουβιναιμία	σπάνιες	μη γνωστές
Διαταραχή του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Αιμορραγία του δέρματος	συχνές	συχνές
Αλωπεκία	μη γνωστές	μη γνωστές
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού		
Αιμάρθρωση	σπάνιες	όχι συχνές
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος		
Αιμορραγία γεννητικού ουροποιητικού συστήματος,	συχνές	συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		
Αιμορραγία στη θέση ένεσης	σπάνιες	σπάνιες

Αιμορραγία στη θέση καθετήρα	σπάνιες	σπάνιες
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση		
Τραυματική αιμορραγία	σπάνιες	όχι συχνές
Αιμορραγία στο σημείο της τομής	σπάνιες	σπάνιες

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Αντιδράσεις αιμορραγίας*

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κρυφής ή φανερής αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η σοβαρότητα (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης) θα ποικίλουν ανάλογα με τη θέση και το βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας. Στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν συχνότερα αιμορραγίες του βλεννογόνου (π.χ. γαστρεντερικό, ουρογεννητικό) κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με VKA. Έτσι, εκτός από την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, ο εργαστηριακός έλεγχος της αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχει αξία για την ανίχνευση κρυφών αιμορραγιών. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών, π.χ. στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή σε ταυτόχρονη θεραπεία που επηρεάζει την αιμόσταση ή σε ισχυρούς αναστολείς της P-gp (βλ. παράγραφο 4.4 Αιμορραγικός κίνδυνος). Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητο σοκ.

Για την ετεξιλική δαβιγατράνη έχουν αναφερθεί γνωστές αιμορραγικές επιπλοκές όπως σύνδρομο διαμερίσματος και οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποπίεσης και νεφροπάθεια που σχετίζεται με την αντιπηκτική δράση σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου. Ως εκ τούτου, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε κάθε αντιπηκτικό ασθενή. Για τους ενήλικες ασθενείς, ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής για τη δαβιγατράνη, η ιδαρουσιζουμάμπη, είναι διαθέσιμος σε περίπτωση ανεξέλεγκτης αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.9).

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

Ο πίνακας 12 παρουσιάζει τα αιμορραγικά συμβάντα κατανεμημένα σε μείζονες και οποιεσδήποτε αιμορραγίες στη βασική μελέτη που εξέτασε την πρόληψη του θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

#### **Πίνακας 12: Αιμορραγικά συμβάντα σε μια μελέτη δοκιμής της πρόληψης θρομβοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων 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
Άτομα που τυχαιοποιήθηκαν	6 015	6 076	6 022
Σημαντική 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 %)
Θανατηφόρα αιμορραγία	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Μικρή 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 %)

Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως ή 150 mg δύο φορές ημερησίως είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη [ $p < 0,05$ ]. Και οι δύο δοσολογικές εντάσεις της ετεξιλικής δαβιγατράνης είχαν επίσης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο συνολικό ποσοστό

αιμορραγιών. Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 0,81 [p=0,0027]). Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για μείζονες γαστρεντερικές αιμορραγίες σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 1,48 [p=0,0005]). Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών. Το κλινικό όφελος της δαβιγατράνης όσον αφορά την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων και της συστηματικής εμβολής και τον μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ICH σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη διατηρείται σε όλες τις επιμέρους υποομάδες, π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία, ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων, όπως αντιπηκτικά ή αναστολείς της P-gr. Ενώ ορισμένες υποομάδες ασθενών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιπηκτικό, ο υπερβολικός κίνδυνος αιμορραγίας για τη δαβιγατράνη οφείλεται σε αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα, η οποία συνήθως παρατηρείται εντός των πρώτων 3- 6 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.

*Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ σε ενήλικες (θεραπεία DVT/PE)*

Ο πίνακας 13 παρουσιάζει τα αιμορραγικά συμβάντα στις συγκεντρωτικές βασικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II που εξετάζουν τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ. Στις συγκεντρωτικές μελέτες τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ασφάλειας μείζονος αιμορραγίας, μείζονος ή κλινικά σχετικής αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τη βαρφαρίνη σε ονομαστικό επίπεδο άλφα 5 %.

**Πίνακας 13: Αιμορραγικά συμβάντα στις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τη δοκιμή της θεραπείας της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές καθημερινά	Βαρφαρίνη	Αναλογία κινδύνου έναντι. βαρφαρίνη (95% διάστημα εμπιστοσύνης)
Ασθενείς που περιλαμβάνονται στην ασφάλεια	2 456	2 462	
Σημαντικά αιμορραγικά συμβάντα	24 (1.0 %)	40 (1.6 %)	0.60 (0.36, 0.99)
Ενδοκρανιακό Αιμορραγία	2 (0.1 %)	4 (0.2 %)	0.50 (0.09, 2.74)
Σημαντική γαστρεντερική 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)
Σημαντική αιμορραγία συμβάντα/κλινικά σχετικές αιμορραγίες	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 συμβάντα και για τις δύο θεραπείες καταμετρώνται από την πρώτη λήψη της ετεξιλικής δαβιγατράνης ή της βαρφαρίνης μετά τη διακοπή της παρεντερικής θεραπείας (περίοδος θεραπείας μόνο από το στόμα). Αυτό περιλαμβάνει όλα τα αιμορραγικά συμβάντα, τα οποία συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη. Περιλαμβάνονται όλα τα αιμορραγικά συμβάντα που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη, εκτός από εκείνα κατά την περίοδο επικάλυψης μεταξύ βαρφαρίνης και παρεντερικής θεραπείας.

Ο πίνακας 14 παρουσιάζει τα αιμορραγικά συμβάντα στην κεντρική μελέτη RE-MEDY που εξετάζει την πρόληψη της DVT και της PE. Ορισμένα αιμορραγικά συμβάντα (MBEs/CRBEs- οποιαδήποτε αιμορραγία) ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% στους ασθενείς που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν βαρφαρίνη.

**Πίνακας 14: Γεγονότα αιμορραγίας στη μελέτη RE-MEDY για τη δοκιμή πρόληψης της DVT και της PE.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Βαρφαρίνη	Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95% Διάστημα εμπιστοσύνης)
Θεραπευμένοι ασθενείς	1 430	1 426	
Γεγονότα αιμορραγίας Major	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	Δεν είναι
Σημαντική γαστρεντερική αιμορραγία	4 (0.3%)	8 (0.5%)	Δεν είναι υπολογίσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	1 (0.1 %)	3 (0.2 %)	Δεν είναι υπολογίσιμο*
Σημαντικό αιμορραγικό συμβάν /κλινικά σχετικές αιμορραγίες	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)

\*HR δεν μπορεί να εκτιμηθεί καθώς δεν υπάρχει κανένα γεγονός σε καμία από τις δύο ομάδες/μεταχείριση

Ο πίνακας 15 παρουσιάζει τα αιμορραγικά συμβάντα στην κεντρική μελέτη RE-SONATE που δοκιμάζει την πρόληψη της DVT και της PE. Το ποσοστό του συνδυασμού MBEs/CRBEs και το ποσοστό οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε ονομαστικό επίπεδο άλφα 5 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη.

**Πίνακας 15: Γεγονότα αιμορραγίας στη μελέτη RE-SONATE για τη δοκιμή πρόληψης της DVT και της PE.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Εικονικό φάρμακο	Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικό φάρμακο (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Θεραπευμένοι ασθενείς	684	659	
Σημαντικά αιμορραγικά συμβάντα	2 (0.3 %)	0	Οχι υπολογίσιμο*
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	0	0	Οχι υπολογίσιμο*
Σημαντική γαστρεντερική αιμορραγία	2 (0.3%)	0	Οχι υπολογίσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγεί	0	0	Οχι υπολογίσιμο*
Σημαντικό αιμορραγικό συμβάν/κλινική	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 αιμορραγία	γαστρεντερική	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)
------------------------	---------------	----------	----------	--------------------

\*HR δεν μπορεί να εκτιμηθεί καθώς δεν υπάρχει κανένα γεγονός σε καμία από τις δύο επεξεργασίες

#### Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια κατά τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης μετά την έγκριση. Επειδή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στο πλαίσιο της επιτήρησης μετά την κυκλοφορία από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί αξιόπιστα η συχνότητά τους. Το ποσοστό αναφοράς εκτιμήθηκε σε 7 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο έτη ασθενών για την ακοκκιοκυτταραιμία και σε 5 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο έτη ασθενών για την ουδετεροπενία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της ετεξιλικής δαβιγατράνης στη θεραπεία της VTE και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς μελετήθηκε σε δύο μελέτες φάσης III (DIVERSITY και 1160.108). Συνολικά, 328 παιδιατρικοί ασθενείς είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη. Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες στην ηλικία και το βάρος τους δόσεις ενός κατάλληλου για την ηλικία σκευάσματος της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά αναμένεται να είναι το ίδιο με αυτό των ενηλίκων.

Συνολικά, το 26% των παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη για VTE και για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα 16 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από τις μελέτες για τη θεραπεία της VTE και των πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς. Κατατάσσονται σε κατηγορίες Σύστημα Όργανο Κατηγορία (SOC) και συχνότητα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10000$ ), μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### **Πίνακας 16: Ανεπιθύμητες ενέργειες.**

	Συχνότητα
<b>SOC / Προτιμώμενος όρος.</b>	<b>Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς</b>
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
Αναιμία	συχνές
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	όχι συχνές
Θρομβοπενία	συχνές
Μειωμένος αιματοκρίτης	όχι συχνές
Ουδετεροπενία	όχι συχνές
Ακοκκιοκυττάρωση	γνωστές
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία σε φάρμακα	όχι συχνές
Εξάνθημα	συχνές
Κνησμός	όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	γνωστές
Αγγειοοίδημα	γνωστές
Κνίδωση	συχνές

Βρογχόσπασμος	γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	συχνές
Αιμορραγία	γνωστές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	συχνές
Αιμόπτυση	όχι συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Γαστρεντερική αιμορραγία	όχι συχνές
Κοιλιακός πόνος	όχι συχνές
Διάρροια	συχνές
Δυσπεψία	συχνές
Ναυτία	συχνές
Ορθική αιμορραγία	όχι συχνές
Αιμορραγία αιμορροΐδων	γνωστές
Γαστρεντερικό έλκος, συμπεριλαμβανομένου έλκος οισοφάγου	γνωστές
Γαστροοισοφαγίτιδα	όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	συχνές
Εμετός	συχνές
Δυσφαγία	όχι συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές	
Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	γνωστές
Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη	
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης	όχι συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	όχι συχνές
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	συχνές
Υπερβιλιρουβιναιμία	όχι συχνές
Διαταραχή του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία του δέρματος	όχι συχνές
Αλωπεκία	συχνές
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού	
Αιμάρθρωση	γνωστές
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	
Αιμορραγία γεννητικού ουροποιητικού συστήματος,	όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Αιμορραγία στη θέση ένεσης	γνωστές
Αιμορραγία στη θέση καθετήρα	γνωστές
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	
Τραυματική αιμορραγία	όχι συχνές
Αιμορραγία στο σημείο της τομής	γνωστές

### Αντιδράσεις αιμορραγίας

Στις δύο μελέτες φάσης III στην ένδειξη θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς, συνολικά 7 ασθενείς (2,1%) παρουσίασαν μείζον αιμορραγικό επεισόδιο, 5 ασθενείς (1,5%) κλινικά σχετικό μη μείζον αιμορραγικό επεισόδιο και 75 ασθενείς (22,9%) μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν συνολικά υψηλότερη στην παλαιότερη ηλικιακή ομάδα (12 έως < 18 ετών: 28,6%) από ό,τι στις νεότερες ηλικιακές ομάδες (γέννηση έως < 2 ετών: 23,3%- 2 έως < 12 ετών: 16,2%). Η μείζον ή σοβαρή αιμορραγία, ανεξάρτητα από την εντόπιση, μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία, απειλητική για τη ζωή ή ακόμη και θανατηφόρα αποτελέσματα.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμάκου. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι δόσεις της ετεξιλικής δαβιγατράνης πέραν των συνιστώμενων, εκθέτουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, οι εξετάσεις πήξης μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του κινδύνου 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 ορισμένα επίπεδα δαβιγατράνης (βλ. παράγραφο 5.1), επίσης σε περίπτωση που έχουν ξεκινήσει πρόσθετα μέτρα π.χ. αιμοκάθαρση.

Η υπερβολική αντιπηκτικότητα μπορεί να απαιτεί διακοπή της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη. Δεδομένου ότι τη δαβιγατράνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, πρέπει να διατηρείται επαρκής διούρηση. Καθώς η πρωτεϊνική δέσμευση είναι χαμηλή, τη δαβιγατράνη μπορεί να υποβληθεί σε αιμοκάθαρση- υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία για να καταδειχθεί η χρησιμότητα αυτής της προσέγγισης σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2).

### Διαχείριση των επιπλοκών αιμορραγίας

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η πηγή της αιμορραγίας. Ανάλογα με την κλινική κατάσταση θα πρέπει να αναλαμβάνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση του όγκου αίματος, κατά την κρίση του συνταγογράφου.

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις που απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης είναι διαθέσιμος ο ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδारουσιζουμάμπη) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της δαβιγατράνης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδारουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Μπορούν να ληφθούν υπόψη συμπτωμάτα παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένων ή μη ενεργοποιημένων) ή ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa. Υπάρχουν ορισμένα πειραματικά στοιχεία που υποστηρίζουν το ρόλο αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στην αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης, αλλά τα δεδομένα σχετικά με τη χρησιμότητά τους σε κλινικές συνθήκες, καθώς και σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο αναζωπύρωσης της θρομβοεμβολής είναι πολύ περιορισμένα. Οι δοκιμασίες πήξης ενδέχεται να καταστούν αναξιόπιστες μετά τη χορήγηση προτεινόμενων συμπτωμάτων παραγόντων πήξης. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την ερμηνεία αυτών των δοκιμασιών. Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται η χορήγηση συμπτωμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις όπου υπάρχει θρομβοπενία ή έχουν χρησιμοποιηθεί φαρμακευτικά προϊόντα μακράς δράσης κατά των αιμοπεταλίων. Κάθε συμπτωματική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Ανάλογα με την τοπική διαθεσιμότητα, σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγιών θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συμβουλής ειδικού σε θέματα πήξης.

## **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 προφάρμακο μικρού μορίου το οποίο δεν παρουσιάζει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ετεξιλική δαβιγατράνη απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε δαβιγατράνη μέσω καταλύμενης από εστεράση υδρόλυσης στο πλάσμα και στο ήπαρ. Η δαβιγατράνη είναι ένας ισχυρός, ανταγωνιστικός, αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και αποτελεί την κύρια δραστική αρχή στο πλάσμα.

Δεδομένου ότι η θρομβίνη (πρωτεάση σερίνης) επιτρέπει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική κατά τη διάρκεια του καταρράκτη πήξης, η αναστολή της αποτρέπει την ανάπτυξη θρόμβου. Η δαβιγατράνη αναστέλλει την ελεύθερη θρομβίνη, θρομβίνη συνδεδεμένη με ινική και συσσωρευση αιμοπεταλίων που προκαλείται από θρομβίνη.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες *in vivo* και *ex vivo* σε ζώα έχουν καταδείξει αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα και αντιπηκτική δράση της δαβιγατράνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και της ετεξιλικής δαβιγατράνης μετά από χορήγηση από το στόμα σε διάφορα ζωικά μοντέλα θρόμβωσης.

Υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της δαβιγατράνης στο πλάσμα και του βαθμού αντιπηκτικής δράσης με βάση μελέτες φάσης II. Η δαβιγατράνη παρατείνει τον χρόνο θρομβίνης (TT), τον ECT και τον aPTT.

Η βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση αραιωμένου TT (dTT) παρέχει μια εκτίμηση της συγκέντρωσης της δαβιγατράνης στο πλάσμα που μπορεί να συγκριθεί με τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα. Όταν η βαθμονομημένη δοκιμασία dTT παρέχει αποτέλεσμα συγκέντρωσης δαβιγατράνης στο πλάσμα στο όριο ποσοτικού προσδιορισμού ή κάτω από αυτό, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας πρόσθετης δοκιμασίας πήξης, όπως η TT, η ECT ή η aPTT.

Η ECT μπορεί να παρέχει ένα άμεσο μέτρο της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

Η δοκιμασία aPTT είναι ευρέως διαθέσιμη και παρέχει μια κατά προσέγγιση ένδειξη της έντασης της αντιπηκτικής αγωγής που επιτυγχάνεται με τη δαβιγατράνη. Ωστόσο, η δοκιμασία aPTT έχει περιορισμένη ευαισθησία και δεν είναι κατάλληλη για ακριβή ποσοτικοποίηση της αντιπηκτικής δράσης, ιδίως σε υψηλές συγκεντρώσεις πλάσματος της δαβιγατράνης. Αν και οι υψηλές τιμές aPTT πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, μια υψηλή τιμή aPTT υποδεικνύει ότι ο ασθενής είναι αντιπηκτικός.

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορούν να αντανakλούν τα επίπεδα της δαβιγατράνης και να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του κινδύνου αιμορραγίας, δηλαδή η υπέρβαση του 90<sup>ου</sup> εκατοστημορίου των επιπέδων δαβιγατράνης σε κατώτατο σημείο ή μιας δοκιμασίας πήξης όπως η aPTT που μετράται σε κατώτατο σημείο (για τα κατώτατα όρια της aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακας 5) θεωρείται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

*Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με NVAF με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)*

Ο γεωμετρικός μέσος όρος της μέγιστης συγκέντρωσης δαβιγατράνης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση, που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως, ήταν 175 ng/ml, με εύρος 117- 275 ng/ml (<sup>25ο</sup>- <sup>75ο</sup> εκατοστημόριο εύρος). Η γεωμετρική μέση συγκέντρωση δαβιγατράνη στο κατώτατο σημείο, μετρούμενη στο κατώτατο σημείο το πρωί, στο τέλος του διαστήματος χορήγησης της δόσης (δηλαδή 12 ώρες μετά την απογευματινή δόση 150 mg δαβιγατράνης), ήταν κατά μέσο όρο 91,0 ng/mL, με εύρος 61,0- 143 ng/mL (25<sup>ο</sup>-75<sup>ο</sup> εκατοστημόριο εύρος).

Για ασθενείς με NVAf που υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής με 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως,

- Το 90° εκατοστημόριο των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα που μετρήθηκαν στο κατώτατο σημείο (10- 16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 200 ng/ml,
- ένα ECT στο κατώτατο σημείο (10- 16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένο περίπου 3 φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού αναφέρεται στο παρατηρούμενο 90° εκατοστημόριο της παράτασης του ECT των 103 δευτερολέπτων,
- ένας λόγος aPTT μεγαλύτερος από το 2πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (παράταση aPTT περίπου 80 δευτερόλεπτα), στο κατώτατο σημείο (10- 16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) αντικατοπτρίζει το 90° εκατοστημόριο των παρατηρήσεων.

*Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της ΠΕ σε ενήλικες (DVT/PE)*

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για DVT και ΠΕ με 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση δαβιγατράνης trough, που μετρήθηκε εντός 10-16 ωρών μετά τη δόση, στο τέλος του διαστήματος χορήγησης της δόσης (δηλαδή 12 ώρες μετά την απογευματινή δόση 150 mg δαβιγατράνης), ήταν 59,7 ng/ml, με εύρος 38,6- 94,5 ng/ml (25°- 75° εκατοστημιαίο εύρος). Για τη θεραπεία της DVT και της PE, με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως,

- το 90° εκατοστημόριο των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα που μετρήθηκαν στο κατώτατο σημείο (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 146 ng/ml,
- ένα ECT στο κατώτατο σημείο (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένο κατά περίπου 2,3 φορές σε σύγκριση με την αρχική τιμή αναφέρεται στο παρατηρούμενο 90th εκατοστημόριο της παράτασης του ECT των 74 δευτερολέπτων,
- το 90° εκατοστημόριο της aPTT στην κατώτατη τιμή (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 62 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,8 φορές μεγαλύτερο σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη υποτροπής της DVT και της PE με 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές ημερησίως δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Εθνοτική καταγωγή*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές εθνοτικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφροαμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών.

#### Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με NVAf με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Τα κλινικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης προέρχονται από τη μελέτη RE-LY (Randomised Evaluation of Long -term anticoagulant therapy), μια πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων δύο τυφλών δόσεων ετεξιλικής δαβιγατράνης (110 mg και 150 mg δύο φορές ημερησίως) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη ανοικτής επισημάνσεως σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής. Ο πρωταρχικός στόχος σε αυτή τη μελέτη ήταν να προσδιοριστεί εάν η ετεξιλική δαβιγατράνη ήταν μη κατώτερο από τη βαρφαρίνη όσον αφορά τη μείωση της εμφάνισης του σύνθετου τελικού σημείου εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής. Αναλύθηκε επίσης η στατιστική υπεροχή.

Στη μελέτη RE-LY τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 18 113 ασθενείς, με μέση ηλικία 71,5 έτη και μέση

βαθμολογία CHADS<sub>2</sub> 2,1. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν 64 % άνδρες, 70 % Καυκάσιοι και 16 % Ασιάτες. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2- 3) ήταν 64,4 % (διάμεσος TTR 67 %).

Η μελέτη RE-LY έδειξε ότι η ετεξιλική δαβιγατράνη, σε δόση 110 mg δύο φορές ημερησίως, δεν είναι κατώτερο από τη βαρφαρίνη στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή, με μειωμένο κίνδυνο ICH, ολικής αιμορραγίας και μείζονος αιμορραγίας. Η δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού θανάτου, ICH και συνολικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας με αυτή τη δόση ήταν συγκρίσιμα με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν ελαφρώς αυξημένα με την ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως και 150 mg δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 1,29- p=0,0929 και λόγος κινδύνου 1,27- p=0,1240, αντίστοιχα). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR τα παρατηρούμενα οφέλη της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μειώνονται.

Οι πίνακες 17-19 παρουσιάζουν λεπτομέρειες για τα βασικά αποτελέσματα στο συνολικό πληθυσμό:

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

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές καθημερινά	Βαρφαρίνη
Άτομα που τυχαιοποιήθηκαν	6 015	6 076	6 022
Εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή συστηματικό			
Περιστατικά (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Αναλογία κινδύνου πάνω από	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
p value υπεροχή	p=0.2721	p=0.0001	

% αναφέρεται στο ετήσιο ποσοστό συμβάντων

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

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Βαρφαρίνη
Άτομα που τυχαιοποιήθηκαν	6 015	6 076	6 022
Εγκεφαλικό επεισόδιο			
Περιστατικά (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
p-value	0.3553	0.0001	
Συστηματική εμβολή			
Περιστατικά (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
p-value	0.3099	0.1582	
Ισχαιμικό εγκεφαλικό			
Περιστατικά (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)

Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
p-value	0.3138	0.0351	
Αιμορραγικό εγκεφαλικό			
Περιστατικά (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
p-value	0.0001	< 0.0001	

% αναφέρεται στο ετήσιο ποσοστό συμβάντων

**Πίνακας 19: Ανάλυση της επιβίωσης από όλες τις αιτίες και της καρδιαγγειακής επιβίωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης στο RE-LY.**

	Ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Άτομα που	6 015	6 076	6 022
Συνολική θνησιμότητα			
Περιστατικά (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
p-value	0.1308	0.0517	
Αγγειακή θνησιμότητα			
Περιστατικά (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Αναλογία κινδύνου έναντι βαρφαρίνη (95 % ΔΕ)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
p-value	0.2081	0.0430	

% αναφέρεται στο ετήσιο ποσοστό συμβάντων

Οι πίνακες 20- 21 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους σχετικούς υποπληθυσμούς: Για το πρωτεόν καταληκτικό σημείο, το εγκεφαλικό επεισόδιο και τη συστηματική εμβολή, δεν εντοπίστηκαν υποομάδες (π.χ. ηλικία, βάρος, φύλο, νεφρική λειτουργία, εθνικότητα κ.λπ.) με διαφορετικό λόγο κινδύνου σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

**Πίνακας 20: Λόγος κινδύνου και 95 % CI για εγκεφαλικό επεισόδιο/συστημική εμβολή ανά υποομάδα.**

Τελικό σημείο	Ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως έναντι	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως έναντι
Ηλικία (έτη)		
< 65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65 ≤ και < 75	0.86 (0.62, 1.19)	0.67 (0.47, 0.95)
≥ 75	0.88 (0.66, 1.17)	0.68 (0.50, 0.92)
≥ 80	0.68 (0.44, 1.05)	0.67 (0.44, 1.02)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ και < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ και < 80	0.91 (0.68, 1.20)	0.65 (0.47, 0.88)
≥ 80	0.81 (0.51, 1.28)	0.69 (0.43, 1.12)

Για το πρωτεόν καταληκτικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας υπήρξε αλληλεπίδραση της επίδρασης της θεραπείας και της ηλικίας. Ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας με τη δαβιγατράνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη αυξήθηκε με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος στους ασθενείς ≥ 75 ετών. Η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών ASA ή κλοπιδογρέλης διπλασιάζει περίπου τα ποσοστά MBE τόσο με την ετεξλική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη. Δεν υπήρξε

σημαντική αλληλεπίδραση των επιδράσεων της θεραπείας με τις υποομάδες της νεφρικής λειτουργίας και της βαθμολογίας CHADS<sub>2</sub>.

**Πίνακας 21: Λόγος κινδύνου και 95 % CI για μείζονες αιμορραγίες ανά υποομάδες.**

Τελικό σημείο	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως έναντι	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως έναντι
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 ASA	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 (Μακροχρόνια πολυκεντρική επέκταση της θεραπείας με δαβιγατράνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που ολοκλήρωσαν τη μελέτη RE-LY)*

Η μελέτη επέκτασης της RE-LY (RELY-ABLE) παρείχε πρόσθετες πληροφορίες για την ασφάλεια μιας ομάδας ασθενών που συνέχισαν την ίδια δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης όπως είχε χορηγηθεί στη μελέτη RE-LY. Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι για τη μελέτη RELY-ABLE εάν δεν είχαν διακόψει οριστικά το φάρμακο της μελέτης κατά τη στιγμή της τελευταίας επίσκεψης στη μελέτη RE-LY. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια διπλά τυφλή δόση ετεξιλικής δαβιγατράνης που τους χορηγήθηκε τυχαία στη μελέτη RE-LY, για έως και 43 μήνες παρακολούθησης μετά τη μελέτη RE-LY (συνολική μέση παρακολούθηση RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 έτη). Συμμετείχαν 5 897 ασθενείς, οι οποίοι αντιπροσώπευαν το 49 % των ασθενών που είχαν αρχικά καταταχθεί τυχαία να λάβουν ετεξιλική δαβιγατράνη στο RE-LY και το 86 % των ασθενών που ήταν επιλέξιμοι για το RELY-ABLE. Κατά τη διάρκεια των πρόσθετων 2,5 ετών θεραπείας στο RELY-ABLE, με μέγιστη έκθεση άνω των 6 ετών (συνολική έκθεση στο RELY + RELY-ABLE), το μακροπρόθεσμο προφίλ ασφάλειας της ετεξιλικής δαβιγατράνης επιβεβαιώθηκε και για τις δύο δόσεις δοκιμής 110 mg b.i.d. και 150 mg b.i.d.. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα ασφάλειας.

Τα ποσοστά των συμβάντων έκβασης, συμπεριλαμβανομένης της μείζονος αιμορραγίας και άλλων αιμορραγικών συμβάντων, ήταν συνεπή με εκείνα που παρατηρήθηκαν στην RE-LY.

#### *Δεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες*

Μια μη παρεμβατική μελέτη (GLORIA-AF) συνέλεξε προοπτικά (στη δεύτερη φάση της) δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με NVAF που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη σε πραγματικό περιβάλλον. Η μελέτη περιελάμβανε 4 859 ασθενείς που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη (55% υπό αγωγή με 150 mg bid, 43% υπό αγωγή με 110 mg bid, 2% υπό αγωγή με 75 mg bid). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 2 έτη. Οι μέσες βαθμολογίες CHADS<sub>2</sub> και HAS-BLED ήταν 1,9 και 1,2, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης κατά τη θεραπεία ήταν 18,3 μήνες. Σημαντική αιμορραγία εμφανίστηκε σε 0,97 ανά 100 έτη ασθενών. Η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,46 ανά 100 έτη ασθενών, ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,17 ανά 100 έτη ασθενών και γαστρεντερική αιμορραγία σε 0,60 ανά 100 έτη ασθενών. Εγκεφαλικό επεισόδιο σημειώθηκε σε 0,65 ανά 100 έτη ασθενών.

Επιπλέον, σε μια μη παρεμβατική μελέτη [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] σε περισσότερους από 134 000 ηλικιωμένους ασθενείς με NVAF στις Ηνωμένες Πολιτείες (συνεισφέροντας περισσότερα από 37 500 έτη παρακολούθησης ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας) η ετεξιλική δαβιγατράνη (84 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 150 mg bid, 16 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 75 mg bid) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ισχαιμικού

εγκεφαλικού επεισοδίου (λόγος κινδύνου 0,80, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,67- 0,96), ενδοκρανιακή αιμορραγία (λόγος κινδύνου 0,34, CI 0,26- 0,46) και θνησιμότητα (λόγος κινδύνου 0,86, CI 0,77- 0,96) και αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας (λόγος κινδύνου 1,28, CI 1,14- 1,44) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά για τη μείζονα αιμορραγία (λόγος κινδύνου 0,97, CI 0,88- 1,07).

Αυτές οι παρατηρήσεις σε πραγματικές συνθήκες συνάδουν με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της ετεξιλικής δαβιγατράνης στη μελέτη RE-LY σε αυτή την ένδειξη.

#### *Ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή*

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη με τυφλή, κεντρικά αξιολογημένη αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων (RE-CIRCUIT) διεξήχθη σε 704 ασθενείς που βρίσκονταν υπό σταθερή αντιπηκτική αγωγή. Η μελέτη συνέκρινε 150 mg δύο φορές ημερησίως αδιάλειπτης ετεξιλικής δαβιγατράνης με αδιάλειπτη βαρφαρίνη προσαρμοσμένη στο INR σε κατάλυση με καθετήρα παροξυσμικής ή εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής. Από τους 704 εγγεγραμμένους ασθενείς, 317 υποβλήθηκαν σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής με αδιαλείπτως χορηγούμενη δαβιγατράνη και 318 υποβλήθηκαν σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής με αδιαλείπτως χορηγούμενη βαρφαρίνη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (TEE) πριν από την κατάλυση με καθετήρα. Η πρωταρχική έκβαση (κριθείσα μείζον αιμορραγία σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH) εμφανίστηκε σε 5 (1,6 %) ασθενείς στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης και σε 22 (6,9 %) ασθενείς στην ομάδα της βαρφαρίνης (διαφορά κινδύνου -5,3 %, 95 % CI -8,4, -2,2, P=0,0009). Δεν υπήρξε κανένα συμβάν εγκεφαλικού επεισοδίου/συστηματικής εμβολής/TIA (σύνθετο) στο σκέλος της ετεξιλικής δαβιγατράνης και ένα συμβάν (TIA) στο σκέλος της βαρφαρίνης από τη στιγμή της κατάλυσης και μέχρι 8 εβδομάδες μετά την κατάλυση. Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε ότι η ετεξιλική δαβιγατράνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του ποσοστού MBE σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη προσαρμοσμένη στο INR στο πλαίσιο της κατάλυσης.

#### *Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με stenting*

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης μελέτη τυφλού τελικού σημείου (PROBE) (Φάση IIIb) για την αξιολόγηση της διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη (110 mg ή 150 mg bid) συν κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη (ανταγωνιστής P2Y12) έναντι τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (προσαρμοσμένη σε INR 2,0- 3,0) συν κλοπιδογρέλη ή τικαγρελόρη και ASA διεξήχθη σε 2 725 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent (RE-DUAL PCI). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg bid, διπλή θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg bid ή τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών ( $\geq 80$  ετών για όλες τις χώρες,  $\geq 70$  ετών για την Ιαπωνία) κατανεμήθηκαν τυχαία στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg ή στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα συνδυασμένο καταληκτικό σημείο μείζονος αιμορραγίας βάσει του ορισμού ISTH ή κλινικά σχετικού μη μείζονος αιμορραγικού συμβάντος.

Η επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg σε σύγκριση με το 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). Στο πλαίσιο της περιγραφικής ανάλυσης, τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) ήταν χαμηλότερα και στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη από ό,τι στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 14 συμβάντα (1,4%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg σε σύγκριση με 37 συμβάντα (3,8%) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; P=0,002) και 16 συμβάντα (2,1%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg σε σύγκριση με 30 συμβάντα (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 συμβάντα (0,3%) στην ομάδα διπλής θεραπείας 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με 10 συμβάντα (1,0%) στην ομάδα τριπλής θεραπείας βαρφαρίνης (HR 0,30, 95% CI 0,08, 1,07, P=0,06) και 1 συμβάν (0.1%) στην ομάδα διπλής θεραπείας 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με 8 συμβάντα (1,0%) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας βαρφαρίνης (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98; P=0,047). Η επίπτωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας του θανάτου, των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή) ή της μη προγραμματισμένης επαναγγείωσης στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη σε συνδυασμό ήταν μη κατώτερη από την ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (13.7% έναντι 13,4% αντίστοιχα- HR 1,04- 95% CI: 0,84, 1,29- P=0,0047 για τη μη κατωτερότητα). Δεν υπήρχαν στατιστικές διαφορές στις επιμέρους συνιστώσες των καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας μεταξύ των δύο ομάδων διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη και τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη.

Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι η διπλή θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη και έναν ανταγωνιστή P2Y12 μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας έναντι της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη με μη κατωτερότητα για σύνθετα θρομβοεμβολικά συμβάντα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση stent.

#### Θεραπεία της DVT και της PE σε ενήλικες (θεραπεία DVT/PE)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια διερευνήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλες, επαναλαμβανόμενες μελέτες RE-COVER και RE-COVER II. Αυτές οι μελέτες συνέκριναν την ετεξιλική δαβιγατράνη (150 mg bid) με τη βαρφαρίνη (στόχος INR 2,0- 3,0) σε ασθενείς με οξεία DVT και/ή PE. Ο πρωταρχικός στόχος αυτών των μελετών ήταν να προσδιοριστεί εάν η ετεξιλική δαβιγατράνη ήταν μη κατώτερο από τη βαρφαρίνη όσον αφορά τη μείωση της εμφάνισης του πρωταρχικού τελικού σημείου, το οποίο ήταν το σύνθετο της υποτροπιάζουσας συμπτωματικής DVT ή/και PE και των σχετικών θανάτων εντός της περιόδου θεραπείας των 6 μηνών.

Στις συγκεντρωτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II, συνολικά 5 153 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 5 107 έλαβαν θεραπεία.

Η διάρκεια της θεραπείας με σταθερή δόση δαβιγατράνης ήταν 174,0 ημέρες χωρίς παρακολούθηση της πήξης. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με βαρφαρίνη, ο διάμεσος χρόνος στο θεραπευτικό εύρος (INR 2,0 έως 3,0) ήταν 60,6 %.

Οι μελέτες, έδειξαν ότι η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως ήταν μη κατώτερη έναντι της θεραπείας με βαρφαρίνη (περιθώριο μη κατωτερότητας για τα RE-COVER και RE-COVER II: 3,6 για τη διαφορά κινδύνου και 2,75 για τον λόγο κινδύνου).

#### **Πίνακας 22: Ανάλυση των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (η VTE είναι σύνθετο της DVT και/ή της PE) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τις συγκεντρωτικές μελέτες RE- COVER και RE-COVER II.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Βαρφαρίνη
Θεραπευμένοι ασθενείς	2 553	2 554
Υποτροπιάζον συμπτωματικό VTE και θάνατος σχετιζόμενος με VTE	68 ( 2.7 %)	62 ( 2.4 %)
Αναλογία κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	1.09 (0.77, 1.54)	

Δευτερογενής αποτελεσματικότητα		
Υποτροπιάζον συμπτωματικό VTE και συνολικοί θάνατοι	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	3.52, 5.13	3.34, 4.91
Συμπτωματική DVT	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	1.29, 2.35	1.09, 2.08
Συμπτωματική ΠΕ	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	0.70, 1.54	0.67, 1.49
Θάνατοι σχετιζόμενοι με	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Συνολικοί θάνατοι	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	1.49, 2.62	1.52, 2.66

#### Πρόληψη υποτροπιάζουσας DVT και PE σε ενήλικες (πρόληψη DVT/PE)

Πραγματοποιήθηκαν δύο τυχαιοποιημένες, παράλληλες, διπλά τυφλές μελέτες σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει αντιπηκτική αγωγή. Η RE-MEDY, η ελεγχόμενη μελέτη με βαρφαρίνη, συμπεριέλαβε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει θεραπεία για 3 έως 12 μήνες με την ανάγκη περαιτέρω αντιπηκτικής αγωγής και η RE-SONATE, η ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, συμπεριέλαβε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει θεραπεία για 6 έως 18 μήνες με αναστολείς της βιταμίνης Κ.

Ο στόχος της μελέτης RE-MEDY ήταν να συγκρίνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του από του στόματος χορηγούμενης ετεξιλικής δαβιγατράνης (150 mg bid) με τη βαρφαρίνη (στόχος INR 2,0- 3,0) για τη μακροχρόνια θεραπεία και πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή/και ΠΕ. Συνολικά 2 866 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 2 856 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη κυμάνθηκε από 6 έως 36 μήνες (διάμεση τιμή 534,0 ημέρες). Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με βαρφαρίνη, ο διάμεσος χρόνος στο θεραπευτικό εύρος (INR 2,0- 3,0) ήταν 64,9 %.

Το RE-MEDY έδειξε ότι η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως δεν ήταν κατώτερη από τη βαρφαρίνη (περιθώριο μη κατωτερότητας: 2,85 για τον λόγο κινδύνου και 2,8 για τη διαφορά κινδύνου).

**Πίνακας 23: Ανάλυση των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (η VTE είναι σύνθετο της DVT και/ή της PE) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-MEDY.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές	Βαρφαρίνη
Θεραπευμένοι ασθενείς	1 430	1 426
Υποτροπιάζουσα συμπτωματική VTE και VTE-	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Αναλογία κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης	1.44 (0.78, 2.64)	
περιθώριο μη κατωτερότητας	2.85	
Ασθενείς με συμβάν στους 18 μήνες	22	17



Αθροιστικός κίνδυνος σε 18 μήνες (%)	1.7	1.4
Διαφορά κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (%)	0.4	
95% διάστημα εμπιστοσύνης περιθώριο μη κατωτερότητας	2.8	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Υποτροπιάζουσα συμπτωματική VTE και όλα-προκαλούν θανάτους	42 (2.9 %)	36 (2.5 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	2.12, 3.95	1.77, 3.48
Συμπτωματική DVT	17 (1.2 %)	13 (0.9 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	0.69, 1.90	0.49, 1.55
Συμπτωματική ΠΕ	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Θάνατοι σχετιζόμενοι με VTE	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Συνολικοί θάνατοι	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	0.69, 1.90	0.80, 2.07

Ο στόχος της μελέτης RE-SONATE ήταν να αξιολογηθεί η υπεροχή της ετεξιλικής δαβιγατράνης έναντι του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας συμπτωματικής DVT και/ή PE σε ασθενείς που είχαν ήδη ολοκληρώσει 6 έως 18 μήνες θεραπείας με VKA. Η προβλεπόμενη θεραπεία ήταν 6 μήνες ετεξιλικής δαβιγατράνης 150 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς ανάγκη παρακολούθησης.

Η μελέτη RE-SONATE έδειξε ότι η ετεξιλική δαβιγατράνη ήταν ανώτερο από το εικονικό φάρμακο για την πρόληψη υποτροπιάζουσας συμπτωματικής DVT/PE, συμπεριλαμβανομένων των ανεξήγητων θανάτων, με μείωση του κινδύνου από 5,6 %.

Σε 0,4 % (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 92 % βάσει του λόγου κινδύνου) κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ( $p < 0,0001$ ). Όλες οι δευτερογενείς αναλύσεις και οι αναλύσεις ευαισθησίας του πρωτεύον καταληκτικού σημείου και όλων των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων έδειξαν υπεροχή της ετεξιλικής δαβιγατράνης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη περιελάμβανε παρακολούθηση για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης η επίδραση διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της παρακολούθησης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η αρχική θεραπευτική επίδραση της ετεξιλικής δαβιγατράνης διατηρήθηκε. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση ανάκαμψης. Στο τέλος της παρακολούθησης τα συμβάντα VTE στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη ήταν 6,9 % έναντι 10,7 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος κινδύνου 0,61 (95 % CI 0,42, 0,88),  $p=0,0082$ ).

**Πίνακας 24: Ανάλυση των πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (η VTE είναι σύνθετο της DVT και/ή της PE) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-SONATE.**

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως	Εικονικό φάρμακο
Θεραπευμένοι ασθενείς	681	662
Υποτροπιάζον συμπτωματικό VTE και σχετικοί θάνατοι	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)

Λόγος κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% εμπιστοσύνης)	0.08 (0.02, 0.25)	
p-value για την ανωτερότητα	< 0.0001	
Δευτερογενής αποτελεσματικότητα		
Υποτροπιάζον συμπτωματικό VTE και συνολικοί θάνατοι	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	0.09, 1.28	3.97, 7.62
Συμπτωματική DVT	2 (0.3 %)	23 (3.5 %)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	0.04, 1.06	2.21, 5.17
Συμπτωματική ΠΕ	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	0.00, 0.82	1.16, 3.52
Θάνατοι σχετιζόμενοι με VTE	0 (0)	0 (0)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Ανεξήγητοι θάνατοι	0 (0)	2 (0.3 %)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Συνολικοί θάνατοι	0 (0)	2 (0.3 %)
95% διάστημα εμπιστοσύνης	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 μηχανικής βαλβίδας (δηλαδή εντός της τρέχουσας παραμονής στο νοσοκομείο) και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση μηχανικής καρδιακής βαλβίδας πριν από περισσότερους από τρεις μήνες. Παρατηρήθηκαν περισσότερα θρομβοεμβολικά συμβάντα (κυρίως εγκεφαλικά επεισόδια και συμπτωματική/ασυμπτωματική θρόμβωση προσθετικής βαλβίδας) και περισσότερα αιμορραγικά συμβάντα με την ετεξλική δαβιγατράνη από ό,τι με τη βαρφαρίνη. Στους πρώιμους μετεγχειρητικούς ασθενείς, οι μείζονες αιμορραγίες εκδηλώθηκαν κυρίως ως αιμορραγικές περικαρδιακές συλλογές, ειδικά σε ασθενείς που ξεκίνησαν την ετεξλική δαβιγατράνη νωρίς (δηλ. την Ημέρα 3) μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με NVAF 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 του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με NVAF (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### Θεραπεία της VTE και πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η μελέτη DIVERSITY διεξήχθη για να καταδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με την καθιερωμένη φροντίδα (SOC) για τη θεραπεία της VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως την ηλικία κάτω των 18 ετών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως ανοικτή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας. Οι ασθενείς που συμμετείχαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με ένα σχήμα 2:1 είτε σε ένα κατάλληλο για την ηλικία σκεύασμα (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξιλικής δαβιγατράνης (δόσεις προσαρμοσμένες ανάλογα με την ηλικία και το βάρος) είτε σε SOC που περιελάμβανε ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ή ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA) ή φονταπαρινούξη (1 ασθενής 12 ετών). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο των ασθενών με πλήρη λύση του θρόμβου, ελευθερία από υποτροπιάζουσα VTE και ελευθερία από θνησιμότητα που σχετίζεται με VTE. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ενεργό μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα.

Συνολικά, 267 ασθενείς είχαν τυχαιοποιηθεί. Από αυτούς, 176 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 τυχαιοποιημένος ασθενής δεν έλαβε θεραπεία). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως λιγότερο από 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως λιγότερο από 12 ετών και 35 ασθενείς ήταν μικρότεροι από 2 ετών.

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης και 38 ασθενείς (42,2%) στην ομάδα SOC πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (πλήρης λύση του θρόμβου, ελευθερία από υποτροπιάζουσα VTE και ελευθερία από VTE που σχετίζεται με τη θνησιμότητα). Η αντίστοιχη διαφορά ποσοστού κατέδειξε τη μη κατωτερότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης έναντι του SOC. Γενικά παρατηρήθηκαν επίσης συνεπή αποτελέσματα σε όλες τις υποομάδες: δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση της θεραπείας για τις υποομάδες ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την περιοχή και την παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, τα ποσοστά των ασθενών που πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες ετεξιλικής δαβιγατράνης και SOC, αντίστοιχα, ήταν 13/22 (59,1%) και 7/13 (53,8%) για ασθενείς από τη γέννηση έως < 2 ετών, 21/43 (48,8%) και 12/21 (57,1%) για ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών και 47/112 (42,0%) και 19/56 (33,9%) για ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών.

Αναγνωρισμένες μείζονες αιμορραγίες αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης και για 2 ασθενείς (2,2%) στην ομάδα SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό συμβάν. Τριάντα οκτώ ασθενείς (21,6 %) στο σκέλος της ετεξιλικής δαβιγατράνης και 22 ασθενείς (24,4 %) στο σκέλος του SOC παρουσίασαν οποιοδήποτε κριθέν αιμορραγικό συμβάν, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ήσσονος σημασίας. Το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο του κριθέντος μείζονος αιμορραγικού συμβάντος (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος αιμορραγίας (CRNM) (κατά τη θεραπεία) αναφέρθηκε για 6 (3,4%) ασθενείς στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης και για 3 (3,3%) ασθενείς στην ομάδα SOC.

Διεξήχθη μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη φάσης III (1160.108), πολλαπλών κέντρων, ενός σκέλους, προοπτικής κοόρτης ασφάλειας, για την αξιολόγηση της ασφάλειας της ετεξιλικής δαβιγατράνης για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας VTE σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως και κάτω των 18 ετών. Επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη ασθενείς που χρειάστηκαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας για επιβεβαιωμένη VTE (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες στην ηλικία και το βάρος τους δόσεις ενός κατάλληλου για την ηλικία σκεύασματος (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξιλικής δαβιγατράνης έως ότου υποχωρήσει ο κλινικός παράγοντας κινδύνου ή έως 12 μήνες κατ' ανώτατο όριο. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης περιλάμβαναν την επανεμφάνιση VTE, τα μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά συμβάντα και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά συμβάντα) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης κρίθηκαν από ανεξάρτητη τυφλή επιτροπή κρίσης.

Συνολικά, 214 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη- μεταξύ αυτών 162 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 1 (από 12 έως λιγότερο από 18 ετών), 43 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 2 (από 2 έως λιγότερο από 12 ετών) και 9 ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 3 (από τη γέννηση έως λιγότερο από 2 ετών). Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, 3 ασθενείς (1,4%) παρουσίασαν επιβεβαιωμένη κατά την κρίση υποτροπιάζουσα VTE εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιβεβαιωμένα κατά κρίση αιμορραγικά συμβάντα κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας αναφέρθηκαν για 48 ασθενείς (22,5%) εντός των πρώτων 12 μηνών. Η πλειονότητα των αιμορραγικών συμβάντων ήταν ήσσονος σημασίας. Σε 3 ασθενείς (1,4%), ένα επιβεβαιωμένο κατά την κρίση μείζον αιμορραγικό συμβάν εμφανίστηκε εντός των πρώτων 12 μηνών. Για 3 ασθενείς (1,4%), αναφέρθηκε αιμορραγία CRNM επιβεβαιωμένη κατά την κρίση εντός των πρώτων 12 μηνών. Δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, 3 ασθενείς (1,4%) εμφάνισαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) ή παρουσίασαν επιδείνωση του PTS εντός των πρώτων 12 μηνών.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από στόματος χορήγηση, η ετεξλική δαβιγατράνη μετατρέπεται γρήγορα και πλήρως σε δαβιγατράνη, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Η διάσπαση του προφαρμάκου ετεξλικής δαβιγατράνης μέσω καταλυόμενης από εστεράση υδρόλυσης προς τη δραστική αρχή δαβιγατράνης είναι η κυρίαρχη μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της δαβιγατράνης μετά την από στόματος χορήγηση της ετεξλικής δαβιγατράνης ήταν περίπου 6,5 %. Μετά την από στόματος χορήγηση της ετεξλικής δαβιγατράνης σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ της δαβιγατράνης στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα με την  $C_{max}$  να επιτυγχάνεται εντός 0,5 και 2,0 ωρών μετά τη χορήγηση.

### Απορρόφηση

Μια μελέτη αξιολόγησης της μετεγχειρητικής απορρόφησης της ετεξλικής δαβιγατράνης, 1- 3 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, κατέδειξε σχετικά αργή απορρόφηση σε σύγκριση με εκείνη σε υγιείς εθελοντές, παρουσιάζοντας ένα ομαλό προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου στο πλάσμα χωρίς υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται στις 6 ώρες μετά τη χορήγηση σε μετεγχειρητική περίοδο λόγω παραγόντων που συμβάλλουν, όπως η αναισθησία, η γαστρεντερική πάρεση και οι χειρουργικές επιδράσεις που είναι ανεξάρτητες από το σκεύασμα του από του στόματος χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Αποδείχθηκε σε μια περαιτέρω μελέτη ότι η αργή και καθυστερημένη απορρόφηση είναι συνήθως παρούσα μόνο την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Τις επόμενες ημέρες η απορρόφηση της δαβιγατράνης είναι ταχεία με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της ετεξλικής δαβιγατράνης, αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά 2 ώρες. Η  $C_{max}$  και η AUC ήταν ανάλογες της δόσης.

Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα μπορεί να αυξηθεί κατά 75 % μετά από μία εφάπαξ δόση και κατά 37 % σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με το σκεύασμα αναφοράς σε καψάκιο όταν τα σφαιρίδια λαμβάνονται χωρίς το κέλυφος του καψακίου υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης (HPMC). Ως εκ τούτου, η ακεραιότητα των καψακίων HPMC θα πρέπει πάντα να διατηρείται κατά την κλινική χρήση για να αποφεύγεται η ακούσια αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της ετεξλικής δαβιγατράνης (βλ. παράγραφο 4.2).

### Κατανομή

Παρατηρήθηκε χαμηλή (34- 35 %) ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση δέσμευση της δαβιγατράνης στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Ο όγκος κατανομής της δαβιγατράνης 60- 70 L υπερέβαινε τον όγκο του συνολικού νερού του σώματος υποδεικνύοντας μέτρια ιστική κατανομή της δαβιγατράνης.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός και η απέκκριση της δαβιγατράνης μελετήθηκαν μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένης δαβιγατράνης σε υγιή αρσενικά άτομα. Μετά από μια ενδοφλέβια δόση, η ραδιενέργεια που προέρχεται από τη δαβιγατράνη αποβλήθηκε κυρίως στα ούρα (85 %). Η αποβολή με τα κόπρανα αντιπροσώπευε το 6 % της χορηγηθείσας δόσης. Η ανάκτηση της συνολικής ραδιενέργειας κυμάνθηκε από 88- 94 % της χορηγηθείσας δόσης έως 168 ώρες μετά τη δόση.

Η δαβιγατράνη υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλογλυκουρονίδια. Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλογλυκουρονίδιο, καθένα από τα οποία αντιπροσωπεύει λιγότερο από 10 % της συνολικής δαβιγατράνης στο πλάσμα. Ίχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με ιδιαίτερα ευαίσθητες αναλυτικές μεθόδους. Η δαβιγατράνη αποβάλλεται κυρίως σε αμετάβλητη μορφή στα ούρα, με ρυθμό περίπου 100 ml/min που αντιστοιχεί στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

### Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης στο πλάσμα παρουσίασαν διεκθετική πτώση με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις παρατηρήθηκε τελικός χρόνος ημιζωής περίπου 12- 14 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής ήταν ανεξάρτητος από τη δόση. Ο χρόνος ημιζωής παρατείνεται εάν η νεφρική λειτουργία είναι μειωμένη, όπως φαίνεται στον πίνακα 25.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) της δαβιγατράνης 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 ό,τι σε εκείνους χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Σε 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 αυτόν που παρατηρήθηκε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

#### **Πίνακας 25: Χρόνος ημιζωής της ολικής δαβιγατράνης σε υγιή άτομα και άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία.**

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL) [ml/min]	Μέσος (gCV %; εύρος) χρόνος ημιζωής [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)

Επιπλέον, η έκθεση στη δαβιγατράνη (στην κατώτατη και την ανώτατη τιμή) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής ετικέτας σε ασθενείς με NVAf με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 15- 30 ml/min) που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη 75 mg δύο φορές ημερησίως. Αυτό το σχήμα οδήγησε σε μια γεωμετρική μέση συγκέντρωση κοίτης 155 ng/ml (gCV 76,9 %), μετρούμενη αμέσως πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης και σε μια γεωμετρική μέση συγκέντρωση αιχμής 202 ng/ml (gCV 70,6 %), μετρούμενη δύο ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

Η κάθαρση της δαβιγατράνης από την αιμοκάθαρση διερευνήθηκε σε 7 ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η αιμοκάθαρση διεξήχθη με ρυθμό ροής διαλύματος 700 ml/min, διάρκεια τεσσάρων ωρών και ρυθμό ροής αίματος είτε 200 ml/min είτε 350- 390 ml/min. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση του 50 % έως 60 % των συγκεντρώσεων

της δαβιγατράνης, αντίστοιχα. Η ποσότητα της ουσίας που απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση είναι ανάλογη του ρυθμού ροής του αίματος μέχρι ρυθμό ροής αίματος 300 mL/min. Η αντιπηκτική δράση της δαβιγατράνης μειώθηκε με τη μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και η σχέση PK/PD δεν επηρεάστηκε από τη διαδικασία.

Η διάμεση τιμή του CrCL στο RE-LY ήταν 68,4 ml/min. Σχεδόν οι μισοί (45,8 %) των ασθενών RE-LY είχαν CrCL > 50- < 80 mL/min. Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min) είχαν κατά μέσο όρο 2,29 φορές και 1,81 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα πριν και μετά τη δόση, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (CrCL  $\geq$  80 ml/min).

Η διάμεση τιμή του CrCL στη μελέτη RE-COVER ήταν 100,4 ml/min. Το 21,7 % των ασθενών είχε ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL > 50- < 80 mL/min) και το 4,5 % των ασθενών είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 mL/min). Οι ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είχαν σε σταθερή κατάσταση κατά μέσο όρο 1,8 φορές και 3,6 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης στο πλάσμα πριν από τη δόση σε σύγκριση με τους ασθενείς με CrCL > 80 ml/min, αντίστοιχα. Παρόμοιες τιμές για το CrCL βρέθηκαν στο RE-COVER II.

Η διάμεση τιμή του 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 της AUC κατά 40 έως 60 % και της  $C_{max}$  κατά περισσότερο από 25 % σε σύγκριση με νεαρά άτομα. Η επίδραση από την ηλικία στην έκθεση στη δαβιγατράνη επιβεβαιώθηκε στη μελέτη RE-LY με περίπου 31 % υψηλότερη συγκέντρωση trough για άτομα  $\geq$  75 ετών και κατά περίπου 22 % χαμηλότερη συγκέντρωση trough για άτομα < 65 ετών σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

#### *Σωματικό βάρος*

Οι συγκεντρώσεις δαβιγατράνης ήταν περίπου 20 % χαμηλότερες σε ενήλικες ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg σε σύγκριση με 50- 100 kg. Η πλειονότητα (80,8 %) των ατόμων ανήκε στην κατηγορία  $\geq$  50 kg και < 100 kg χωρίς να διαπιστωθεί σαφής διαφορά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ενήλικες ασθενείς < 50 kg.

#### *Φύλο*

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, οι γυναίκες είχαν κατά μέσο όρο 30 % υψηλότερες συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση της δόσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Εθνοτική καταγωγή*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές δια-εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφροαμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών όσον αφορά τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της δαβιγατράνης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η από του στόματος χορήγηση της ετεξλικής δαβιγατράνης σύμφωνα με τον καθορισμένο από το

πρωτόκολλο αλγόριθμο δοσολογίας οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρείται σε ενήλικες με DVT/PE. Με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των μελετών DIVERSITY και 1160.108, οι παρατηρούμενες γεωμετρικές μέσες εκθέσεις trough ήταν 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml και 99,1 ng/ml σε παιδιατρικούς ασθενείς με VTE ηλικίας 0 έως < 2 ετών, 2 έως < 12 ετών και 12 έως < 18 ετών, αντίστοιχα.

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης *in vitro* δεν έδειξαν αναστολή ή επαγωγή των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Αυτό επιβεβαιώθηκε από μελέτες *in vivo* με υγιείς εθελοντές, οι οποίοι δεν εμφάνισαν καμία αλληλεπίδραση μεταξύ αυτής της θεραπείας και των ακόλουθων δραστικών ουσιών: ατορβαστατίνη (CYP3A4), διγοξίνη (αλληλεπίδραση με τον μεταφορέα P-gp) και δικλοφενάκη (CYP2C9).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν στην υπερβολική φαρμακοδυναμική δράση της δαβιγατράνης.

Παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης της απώλειας πριν από την εμφύτευση στα 70 mg/kg (5πλάσιο του επιπέδου έκθεσης στο πλάσμα σε ασθενείς). Σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (5- έως 10πλάσιο του επιπέδου έκθεσης στο πλάσμα σε ασθενείς), παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους και της βιωσιμότητας του εμβρύου μαζί με αύξηση των εμβρυϊκών παραλλαγών σε αρουραίους και κουνέλια. Στην προ- και μεταγεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση της εμβρυϊκής θνησιμότητας σε δόσεις που ήταν τοξικές για τις μητέρες (δόση που αντιστοιχεί σε επίπεδο έκθεσης στο πλάσμα 4 φορές υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς).

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά άτομα που διεξήχθη σε αρουραίους Han Wistar, η θνησιμότητα συνδέθηκε με αιμορραγικά συμβάντα σε παρόμοιες εκθέσεις, στις οποίες παρατηρήθηκε αιμορραγία σε ενήλικα ζώα. Τόσο στους ενήλικους όσο και στους νεαρούς αρουραίους, η θνησιμότητα θεωρείται ότι σχετίζεται με την υπερβολική φαρμακολογική δραστηριότητα της δαβιγατράνης σε συνδυασμό με την άσκηση μηχανικών δυνάμεων κατά τη διάρκεια της δοσολογίας και του χειρισμού. Τα δεδομένα της μελέτης τοξικότητας σε νεαρά ζώα δεν έδειξαν ούτε αυξημένη ευαισθησία στην τοξικότητα ούτε κάποια τοξικότητα ειδικά για τα νεαρά ζώα.

Σε τοξικολογικές μελέτες διάρκειας ζωής σε αρουραίους και ποντίκια, δεν υπήρχαν ενδείξεις για το καρκινικό δυναμικό της δαβιγατράνης έως τις μέγιστες δόσεις των 200 mg/kg.

Η δαβιγατράνη, το ενεργό τμήμα της ετεξιλικής δαβιγατράνης μεθανοσουλφονική, είναι ανθεκτικό στο περιβάλλον.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Τάλκης  
Υπρομελλόζη

#### Κέλυφος καψακίου

Καρμίνη ινδικού χρώματος (E132)  
Χλωριούχο κάλιο  
Καραγενάνη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Υπρομελλόζη

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

18 μήνες

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Κυψέλη:  
Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

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

### Κυψέλη

OPA-Alu-PVC/Alu blister που περιέχει 30, 60 ή 180 σκληρά καψάκια.

Διάρητες κυψέλες OPA-Alu-PVC/Alu που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ή 180 x 1 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

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

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
Λεόν, ΙΣΠΑΝΙΑ

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

EU/1/23/1769/016  
EU/1/23/1769/017  
EU/1/23/1769/018  
EU/1/23/1769/019  
EU/1/23/1769/020  
EU/1/23/1769/021  
EU/1/23/1769/022  
EU/1/23/1769/023

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



Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Φεβρουάριος 2024  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

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

Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
ΙΣΠΑΝΙΑ

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην παράγραφο 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιοσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου**

Ο ΚΑΚ παρέχει ένα εκπαιδευτικό πακέτο για κάθε θεραπευτική ένδειξη, το οποίο απευθύνεται σε όλους τους γιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/χρησιμοποιήσουν Dabigatran etexilate Leon Farma. Αυτό το εκπαιδευτικό πακέτο αποσκοπεί στην αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dabigatran etexilate Leon Farma και στην παροχή καθοδήγησης σχετικά με τον τρόπο διαχείρισης αυτού του κινδύνου.

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, μαζί με ένα σχέδιο επικοινωνίας, με την αρμόδια εθνική αρχή πριν από τη διανομή του εκπαιδευτικού πακέτου. Το εκπαιδευτικό πακέτο πρέπει να είναι διαθέσιμο προς διανομή για όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις πριν από την κυκλοφορία) στο κράτος μέλος.

Το εκπαιδευτικό πακέτο για τον ιατρό πρέπει να περιέχει:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγοί συνταγογράφων
- Κάρτες ειδοποίησης ασθενών

Ο οδηγός συνταγογράφου θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα ασφαλείας:

- Λεπτομέρειες σχετικά με τους πληθυσμούς που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας
- Πληροφορίες σχετικά με φαρμακευτικά προϊόντα που αντενδείκνυνται ή που πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας ή/και αυξημένης έκθεσης στη δαβιγατράνη
- Αντένδειξη για ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή
- Πίνακες δοσολογίας για τις διάφορες μορφές δόσης (μόνο για παιδιατρική VTE)
- Σύσταση για τη μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας
- Συστάσεις για μείωση της δόσης σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (μόνο για ενδείξεις σε ενήλικες)
- Διαχείριση καταστάσεων υπερδοσολογίας
- Η χρήση των δοκιμασιών πήξης και η ερμηνεία τους
- Ότι όλοι οι ασθενείς/φροντιστές θα πρέπει να εφοδιάζονται με κάρτα συναγερμού ασθενών και να ενημερώνονται σχετικά:
- Σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και τότε να αναζητήσετε την προσοχή ενός παρόχου υγειονομικής περίθαλψης.
- Σημασία της συμμόρφωσης στη θεραπεία
- Ανάγκη να έχουν πάντα μαζί τους την κάρτα συναγερμού ασθενούς
- Η ανάγκη ενημέρωσης των επαγγελματιών υγείας για όλα τα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής.
- Την ανάγκη να ενημερώσουν τους επαγγελματίες υγείας ότι λαμβάνουν Dabigatran etexilate Leon Farma εάν χρειαστεί να υποβληθούν σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία.
- Οδηγίες για τη λήψη Dabigatran etexilate Leon Farma

Ο ΚΑΚ παρέχει επίσης μια κάρτα προειδοποίησης ασθενών, το κείμενο της οποίας περιλαμβάνεται στο παράρτημα ΙΙΙ του ΕΡΑΡ και στη συσκευασία με το φύλλο οδηγιών χρήσης.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ (ΚΥΨΕΛΕΣ )**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg σκληρά καψάκια

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg σκληρά καψάκια

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg σκληρά καψάκια

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (ως μεθανοσουλφονική).

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (ως μεθανοσουλφονική).

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (ως μεθανοσουλφονική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

10 σκληρά καψάκια

30 σκληρά καψάκια

60 σκληρά καψάκια

180 σκληρά καψάκια

10 x 1 σκληρό καψάκιο

30 x 1 σκληρό καψάκιο

60 x 1 σκληρό καψάκιο

100 x 1 σκληρό καψάκιο

180 x 1 σκληρό καψάκιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Καταπιείτε ολόκληρο, μη μασάτε ή σπάτε το καψάκιο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Κάρτα ειδοποίησης ασθενούς στο εσωτερικό.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ΙΣΠΑΝΙΑ

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Σκληρά καψάκια 75 mg

EU/1/23/1769/001 10 καψάκια  
EU/1/23/1769/002 10 x 1 καψάκια (μοναδιαία δόση)  
EU/1/23/1769/003 30 καψάκια  
EU/1/23/1769/004 30 x 1 καψάκια (μοναδιαία δόση)  
EU/1/23/1769/005 60 καψάκια  
EU/1/23/1769/006 60 x 1 καψάκια (μοναδιαία δόση)

Σκληρά καψάκια 110 mg

EU/1/23/1769/007 10 καψάκια  
EU/1/23/1769/008 10 x 1 καψάκια (μοναδιαία δόση)  
EU/1/23/1769/009 30 καψάκια  
EU/1/23/1769/010 30 x 1 καψάκια (μοναδιαία δόση)  
EU/1/23/1769/011 60 καψάκια  
EU/1/23/1769/012 60 x 1 καψάκια (μοναδιαία δόση)  
EU/1/23/1769/013 100 x 1 καψάκια (μοναδιαία δόση)



EU/1/23/1769/014 180 καψάκια  
EU/1/23/1769/015 180 x 1 καψάκιο (μοναδιαία δόση)

Σκληρά καψάκια 150 mg

EU/1/23/1769/016 10 x 1 καψάκια (μοναδιαία δόση)  
EU/1/23/1769/017 30 καψάκια  
EU/1/23/1769/018 30 x 1 καψάκια (μοναδιαία δόση)  
EU/1/23/1769/019 60 καψάκια  
EU/1/23/1769/020 60 x 1 καψάκια (μοναδιαία δόση)  
EU/1/23/1769/021 100 x 1 καψάκια (μοναδιαία δόση)  
EU/1/23/1769/022 180 καψάκια  
EU/1/23/1769/023 180 x 1 καψάκιο (μοναδιαία δόση)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg  
Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg  
Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΚΥΨΕΛΕΣ Ή ΤΙΣ  
ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg σκληρά καψάκια  
Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg σκληρά καψάκια  
Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg σκληρά καψάκια

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ΙΣΠΑΝΙΑ

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg σκληρά καψάκια  
ετεξιλική δαβιγατράνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Leon Farma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Leon Farma και ποια είναι η χρήση του

Το Dabigatran etexilate Leon Farma περιέχει τη δραστική ουσία ετεξιλικής δαβιγατράνης και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Λειτουργεί αναστέλλοντας μια ουσία στο σώμα η οποία εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:

- πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος στις φλέβες μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

Το Dabigatran etexilate Leon Farma χρησιμοποιείται σε παιδιά για:

- θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma

#### Μην πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ετεξιλική δαβιγατράνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- εάν αιμορραγείτε.
- εάν έχετε νόσο σε κάποιο όργανο του σώματος που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμός ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή στα μάτια).
- εάν έχετε αυξημένη τάση για αιμορραγία. Αυτή μπορεί να είναι έμφυτη, άγνωστης αιτίας ή να οφείλεται σε άλλα φάρμακα.
- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την πρόληψη της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός εάν αλλάζετε αντιπηκτική αγωγή, ενώ έχετε

- φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και σας χορηγείται ηπαρίνη μέσω αυτής της γραμμής για να την κρατήσετε ανοιχτή ή ενώ ο καρδιακός σας ρυθμός αποκαθίσταται στο φυσιολογικό με μια διαδικασία που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή.
- εάν έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε ενδεχομένως να προκαλέσει θάνατο.
  - εάν λαμβάνετε από το στόμα κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
  - εάν λαμβάνετε από το στόμα κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
  - εάν λαμβάνετε δρονεδαρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ανώμαλων καρδιακών παλμών.
  - εάν λαμβάνετε ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης και πιμπρεντασβίρης, ένα αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
  - εάν έχετε λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα που απαιτεί μόνιμη αραίωση του αίματος.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Συζητήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να μιλήσετε με το γιατρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή εάν πρέπει να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση.

**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν έχετε ή είχατε οποιοδήποτε ιατρικές καταστάσεις ή ασθένειες, ιδίως οποιοδήποτε από αυτές που περιλαμβάνονται στον ακόλουθο κατάλογο:

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
  - εάν έχετε πρόσφατα αιμορραγία.
  - εάν έχετε υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) κατά τον τελευταίο μήνα.
  - εάν είχατε σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραυματισμό στο κεφάλι ή οποιοδήποτε τραυματισμό που απαιτεί χειρουργική θεραπεία).
  - εάν πάσχετε από φλεγμονή του στομάχου ή του φάρυγγα.
  - εάν έχετε προβλήματα με την παλινδρόμηση του γαστρικού υγρού στον οισοφάγο.
  - εάν λαμβάνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλέπε «Άλλα φάρμακα και το Dabigatran etexilate Leon Farma» παρακάτω.
  - εάν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
  - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα).
  - εάν γνωρίζετε ότι έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία ή πάσχετε από αφυδάτωση (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες ούρων σκούρου χρώματος (συμπυκνωμένα) / αφρώδη ούρα).
  - εάν είστε άνω των 75 ετών.
  - εάν είστε ενήλικος ασθενής και ζυγίζετε 50 kg ή λιγότερο.
  - μόνο εάν χρησιμοποιείται για παιδιά: εάν το παιδί έχει λοίμωξη γύρω ή μέσα στον εγκέφαλο
- εάν είχατε υποστεί καρδιακή προσβολή ή εάν έχετε διαγνωστεί με παθήσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής προσβολής.
- εάν έχετε ηπατική νόσο που σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δεν συνιστάται σε αυτή την περίπτωση.

### Προσέξτε ιδιαίτερα με το Dabigatran etexilate Leon Farma

- αν χρειαστεί να κάνετε μια επέμβαση:

Σε αυτή την περίπτωση το Dabigatran etexilate Leon Farma θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και λίγο μετά την επέμβαση. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.

- εάν μια επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική σας στήλη (π.χ. για επισκληρίδιο ή νωτιαία αναισθησία ή μείωση του πόνου):
  - είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.
  - ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε μούδιασμα ή αδυναμία στα πόδια σας ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη σας μετά το τέλος της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη η επείγουσα περίθαλψη.
- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδίως εάν χτυπήσετε το κεφάλι σας. Ζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια. Μπορεί να χρειαστεί να σας εξετάσει γιατρός, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.
- εάν γνωρίζετε ότι πάσχετε από μια ασθένεια που ονομάζεται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει εάν η θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει.

### **Άλλα φάρμακα και το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Ειδικότερα θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma, εάν παίρνετε ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω:**

- Φάρμακα για τη μείωση της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, φαινοπροκουμόνη, ακενοκουμαρόλη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγκρέλη, τικαγκρελόρη, ριβαροξαμπάνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για τη θεραπεία μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών (π.χ. αμιοδαρόνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη). Εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν αμιοδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να χρησιμοποιήσετε μειωμένη δόση το Dabigatran etexilate Leon Farma ανάλογα με την πάθηση για την οποία σας έχει συνταγογραφηθεί. Βλέπε επίσης την παράγραφο 3.
- Φάρμακα για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων μετά τη μεταμόσχευση (π.χ. τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη)
- Ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρη και πιμπρεντασβίρη (ένα αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- Αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη)
- Το βαλσαμόχορτο, ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη (δύο αντιβιοτικά)
- Αντι-ικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)

### **Κόηση και θηλασμός**

Οι επιδράσεις του το Dabigatran etexilate Leon Farma στην εγκυμοσύνη και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, εκτός εάν ο γιατρός σας σας συμβουλεύσει ότι είναι ασφαλές να το κάνετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma.

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma.

### **Οδήγηση και χρήση μηχανημάτων**

Το Dabigatran etexilate Leon Farma δεν έχει γνωστές επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανημάτων.

### 3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma

Τα καψάκια το Dabigatran etexilate Leon Farma μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω που είναι σε θέση να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα. Υπάρχουν άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών κάτω των 8 ετών:

- Άλλες φαρμακευτικές μορφές μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για τη χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως οι επικαλυμμένοι κόκκοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι σε θέση να καταπιεί μαλακή τροφή.
- Άλλες φαρμακευτικές μορφές όπως η σκόνη και ο διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε το γιατρό σας.

#### **Πάρτε το Dabigatran etexilate Leon Farma όπως συνιστάται για τις ακόλουθες καταστάσεις:**

Πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

Η συνιστώμενη δόση είναι **220 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνεται ως 2 καψάκια των 110 mg).

Εάν η **νεφρική σας λειτουργία έχει μειωθεί** περισσότερο από το μισό ή εάν είστε **75 ετών ή μεγαλύτεροι**, η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνομενη ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν **αμιοδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη**, η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνομενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε **φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη και η νεφρική σας λειτουργία έχει μειωθεί** περισσότερο από το ήμισυ, θα πρέπει να σας χορηγηθεί μειωμένη δόση **75 mg** το Dabigatran etexilate Leon Farma, διότι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Και για τους δύο τύπους χειρουργικών επεμβάσεων, η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν υπάρχει αιμορραγία από το σημείο της επέμβασης. Εάν η θεραπεία δεν μπορεί να ξεκινήσει πριν από την επομένη της χειρουργικής επέμβασης, η δοσολογία θα πρέπει να ξεκινήσει με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος

Θα πρέπει να ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Dabigatran etexilate Leon Farma εντός 1- 4 ώρες μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα μόνο καψάκιο. Στη συνέχεια θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για συνολικά 10 ημέρες.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου

Θα πρέπει να ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Dabigatran etexilate Leon Farma εντός 1- 4 ώρες μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα μόνο καψάκιο. Στη συνέχεια θα πρέπει να λαμβάνετε δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για συνολικά 28- 35 ημέρες.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Το Dabigatran etexilate Leon Farma πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το μεσοδιάστημα χορήγησης της δόσης θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το βάρος και την ηλικία. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση καθώς εξελίσσεται η θεραπεία. Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακα, εκτός εάν ο γιατρός σας σας πει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε κάποιο από αυτά.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τις εφάπαξ και συνολικές ημερήσιες δόσεις το Dabigatran etexilate Leon Farma σε χιλιοστόγραμμα (mg). Οι δόσεις εξαρτώνται από το βάρος σε χιλιόγραμμα (kg) και την ηλικία σε έτη του ασθενούς.

**Πίνακας 1: Καψάκια το Dabigatran etexilate Leon Farma.**

Συνδυασμοί βάρους/ηλικίας		Ενιαία δόση σε mg	Συνολική ημερήσια δόση σε mg
Βάρος σε kg	Ηλικία σε έτη		
11 έως λιγότερο από 13 kg	8 έως λιγότερο από 9 έτη	75	150
13 έως λιγότερο από 16 kg	8 έως λιγότερο από 11 έτη	110	220
16 έως λιγότερο από 21 kg	8 έως λιγότερο από 14 έτη	110	220
21 έως λιγότερο από 26 kg	8 έως λιγότερο από 16 ετών	150	300
26 έως λιγότερο από 31 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	150	300
31 έως λιγότερο από 41 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	185	370
41 έως λιγότερο από 51 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	220	440
51 έως λιγότερο από 61 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	260	520
61 έως λιγότερο από 71 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	300	600
71 έως λιγότερο από 81 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	300	600
81 kg ή περισσότερο	10 έως κάτω των 18 ετών	300	600

Ενιαίες δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων από ένα καψάκιο:

300 mg: δύο καψάκια των 150 mg ή τέσσερα καψάκια των 75 mg

260 mg: ένα καψάκιο 110 mg συν ένα καψάκιο 150 mg ή ένα καψάκιο 110 mg συν δύο καψάκια 75 mg

220 mg: ως δύο καψάκια των 110 mg

185 mg: ως ένα καψάκιο 75 mg συν ένα καψάκιο 110 mg

150 mg: ως ένα καψάκιο 50 mg ή δύο καψάκια των 75 mg

### Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma

Το Dabigatran etexilate Leon Farma μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρη με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλιστεί η χορήγηση στο στομάχι. Μην σπάτε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.



## **Αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής**

Χωρίς ειδική καθοδήγηση από το γιατρό σας μην αλλάζετε την αντιπηκτική σας αγωγή.

### **Εάν πάρετε περισσότερο το Dabigatran etexilate Leon Farma από όσο πρέπει**

Η υπερβολική λήψη αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν έχετε λάβει πάρα πολλά καψάκια. Διατίθενται συγκεκριμένες επιλογές θεραπείας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

Συνεχίστε με τις υπόλοιπες ημερήσιες δόσεις το Dabigatran etexilate Leon Farma την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε μια ξεχασμένη δόση.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Μια ξεχασμένη δόση μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν από την επόμενη οφειλόμενη δόση.

Μια παραλειφθείσα δόση θα πρέπει να παραλείπεται εάν ο εναπομείνας χρόνος είναι μικρότερος από 6 ώρες πριν από την επόμενη οφειλόμενη δόση.

Μην διπλασιάζετε μια δόση για να αναπληρώσετε μια ξεχασμένη δόση.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Πάρτε το Dabigatran etexilate Leon Farma ακριβώς όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να μιλήσετε πρώτα με το γιατρό σας, διότι ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβου μπορεί να είναι υψηλότερος εάν διακόψετε τη θεραπεία πολύ νωρίς. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε δυσπεψία μετά τη λήψη το Dabigatran etexilate Leon Farma.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, οι οποίες όμως δεν παρουσιάζονται σε όλους.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma επηρεάζει την πήξη του αίματος, οπότε οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μπορεί να εμφανιστεί μείζων ή σοβαρή αιμορραγία, αυτές αποτελούν τις πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξάρτητα από την εντόπιση, μπορεί να καταστούν αναπηρικές, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμη και να οδηγήσουν στο θάνατο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι αιμορραγίες αυτές μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε αιμορραγικό συμβάν που δεν σταματά από μόνο του ή εάν εμφανίσετε σημεία υπερβολικής αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, πονοκέφαλο ή ανεξήγητο πρήξιμο) συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας κρατήσει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας, εάν εμφανίσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω, ομαδοποιημένες ανάλογα με το πόσο πιθανό είναι να συμβούν.

## Πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

**Συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα):

- Μείωση της ποσότητας αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια).
- Ασυνήθιστα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων για την ηπατική λειτουργία

**Όχι συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα):

- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή το έντερο, από το πέος/κολπικό ή το ουροποιητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που βάφει τα ούρα ροζ ή κόκκινα), από τους σωρούς, από το ορθό, κάτω από το δέρμα, σε μια άρθρωση, από ή μετά από έναν τραυματισμό ή μετά από μια επέμβαση.
- Σχηματισμός αιματώματος ή μώλωπες μετά από επέμβαση
- Αίμα που ανιχνεύεται στα κόπρανα με εργαστηριακή εξέταση
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Μείωση της αναλογίας των κυττάρων του αίματος
- Αλλεργική αντίδραση
- Εμετός
- Συχνές χαλαρές ή υγρές κινήσεις του εντέρου
- Αισθάνομαι άρρωστος
- Έκκριση τραύματος (υγρό που εξέρχεται από το χειρουργικό τραύμα)
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από ηπατικά ή αιματολογικά προβλήματα

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 1 000 άτομα):

- Αιμορραγία
- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί στον εγκέφαλο, από μια χειρουργική τομή, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα.
- Αιματοβαμμένο έκκριμα από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε φλέβα
- Βήχας με αίμα ή αιματοβαμμένα πτύελα
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα μετά από μια επέμβαση
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα που χαρακτηρίζεται από σκούρα κόκκινα, ανασηκωμένα, κνησμώδη εξογκώματα που προκαλούνται από αλλεργική αντίδραση.
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Κνησμός
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή του φάρυγγα και του στομάχου
- Παλινδρόμηση του γαστρικού χυμού στον οισοφάγο
- Πόνος στην κοιλιά ή στομαχόπονος
- Δυσπεψία
- Δυσκολία στην κατάποση
- Υγρό που εξέρχεται από ένα τραύμα
- Υγρό που εξέρχεται από ένα τραύμα μετά από μια επέμβαση

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό
- Μείωση του αριθμού ή ακόμη και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων).
- Απώλεια μαλλιών

## Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

**Συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Εξάνθημα στο δέρμα, που χαρακτηρίζεται από σκούρα κόκκινα, ανασηκωμένα, φαγούρα εξογκώματα που προκαλούνται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Σχηματισμός αιματώματος
- Ρινορραγία
- Οπισθοδρόμηση του γαστρικού χυμού στον οισοφάγο
- Εμετός
- Αισθάνομαι άρρωστος
- Συχνές χαλαρές ή υγρές κινήσεις του εντέρου
- Δυσπεψία
- Απώλεια μαλλιών
- Αυξημένα ένζυμα του ήπατος

**Όχι συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί στο στομάχι ή στο έντερο, από τον εγκέφαλο, από το ορθό, από πέους/κολπικού κόλπου ή ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που βάφει τα ούρα ροζ ή κόκκινα), ή κάτω από το δέρμα
- Μείωση της ποσότητας αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια)
- Μείωση της αναλογίας των κυττάρων του αίματος
- Κνησμός
- Βήχας αίματος ή αιματοβαμμένα πτύελα
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Φλεγμονή του φάρυγγα και του στομάχου
- Αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Κίτρινο χρώμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από ηπατικά ή αιματολογικά προβλήματα

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία):

- Έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού
- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό
- Ρινορραγία
- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε μια άρθρωση ή από έναν τραυματισμό, από μια χειρουργική τομή ή από το σημείο της εισόδου ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε φλέβα
- Μπορεί να συμβεί αιμορραγία από σωρούς
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Ασυνήθιστα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων για την ηπατική λειτουργία

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστετο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί ή στην κυψέλη μετά την ένδειξη "EXP". Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Για συσκευασία κυψέλης: Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πλέον. Αυτά τα μέτρα αυτά θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Dabigatran etexilate Leon Farma**

- Η δραστική ουσία είναι η ετεξιλική δαβιγατράνη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (ως μεθανοσουλφονική).
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, ταλκης και υπομελλόζη.
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει χλωριούχο κάλιο, καραγενάνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171) και υπομελλόζη.

### **Εμφάνιση του το Dabigatran etexilate Leon Farma και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg είναι καψάκια (περίπου 18 mm) με λευκό αδιαφανές καπάκι και λευκό αδιαφανές σώμα, γεμάτα με ανοιχτοκίτρινα έως κιτρινωπά σφαιρίδια.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 10, 30 ή 60 σκληρά καψάκια σε κυψέλες αλουμινίου-αλουμινίου.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 60 x 1, σκληρά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης από αλουμίνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ΙΣΠΑΝΙΑ

### **Παρασκευαστής**

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
ΙΣΠΑΝΙΑ

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φάρμακο, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

**Lietuva**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**България**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Česká republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Danmark**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Deutschland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Eesti**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**España**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**France**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Hrvatska**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ireland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ísland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Italia**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Κύπρος**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Latvija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Βέλγιο/Βελγία)

**Magyarország**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Malta**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Nederland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Österreich**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Polska**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Portugal**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**România**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenská republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Suomi/Finland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Laboratorios León Farma S.A  
Τέλ/Tel: +34 949 34 97 00

Laboratorios León Farma S.A  
Τέλ/Tel: +34 949 34 97 00

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις Φεβρουάριος 2024**

#### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg σκληρά καψάκια ετεξιλική δαβιγατράνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Αυτό το φάρμακο έχει συνταγογραφηθεί μόνο για εσάς. Μην το μεταδώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους βλάψει, ακόμη και αν τα συμπτώματά της ασθένειάς τους είναι τα ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Leon Farma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Leon Farma και ποια είναι η χρήση του**

Το Dabigatran etexilate Leon Farma περιέχει τη δραστική ουσία ετεξιλικής δαβιγατράνης και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Λειτουργεί αναστέλλοντας μια ουσία στο σώμα η οποία εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:

- πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος στις φλέβες μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου.
- πρόληψη θρόμβων αίματος στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό επεισόδιο) και σε άλλα αιμοφόρα αγγεία του σώματος, εάν έχετε μια μορφή ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου.
- για τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας και για την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma χρησιμοποιείται σε παιδιά για:

- θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

##### **Μην πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ετεξιλική δαβιγατράνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- εάν έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- εάν αιμορραγείτε.
- εάν έχετε νόσο σε κάποιο όργανο του σώματος που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμός ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή στα μάτια).
- εάν έχετε αυξημένη τάση για αιμορραγία. Αυτή μπορεί να είναι έμφυτη, άγνωστης αιτίας ή να οφείλεται σε άλλα φάρμακα.
- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την πρόληψη της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός εάν αλλάζετε αντιπηκτική αγωγή, ενώ έχετε φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέτρησής της γραμμής για να την κρατήσετε ανοιχτή ή ενώ ο καρδιακός σας παλμός αποκαθίσταται στο φυσιολογικό με μια διαδικασία που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή.
- εάν έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε ενδεχομένως να προκαλέσει θάνατο.
- εάν λαμβάνετε από το στόμα κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- εάν λαμβάνετε από το στόμα κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- εάν λαμβάνετε δρονεδρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ανώμαλων καρδιακών παλμών.
- εάν λαμβάνετε ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης και πιμπρεντασβίρης, ένα αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιείται γτηστη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- εάν έχετε λάβει μια τεχνητή καρδιακή βαλβίδα που απαιτεί μόνιμη αραίωση του αίματος.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Συζητήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να μιλήσετε με το γιατρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή εάν πρέπει να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση.

**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν έχετε ή είχατε οποιεσδήποτε ιατρικές καταστάσεις ή ασθένειες, ιδίως οποιεσδήποτε από αυτές που περιλαμβάνονται στον ακόλουθο κατάλογο:

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
  - αν έχετε πρόσφατα αιμορραγία.
  - εάν έχετε υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) κατά τον τελευταίο μήνα.
  - εάν είχατε σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραυματισμό στο κεφάλι ή οποιοδήποτε τραυματισμό που απαιτεί χειρουργική θεραπεία).
    - εάν πάσχετε από φλεγμονή του στομάχου ή του φάρυγγα.
    - εάν έχετε προβλήματα με την παλινδρόμηση του γαστρικού υγρού στον οισοφάγο.
    - εάν λαμβάνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλέπε "Άλλα φάρμακα και το Dabigatran etexilate Leon Farma" παρακάτω.
    - εάν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
    - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα).
    - εάν γνωρίζετε ότι έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία ή πάσχετε από αφυδάτωση (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένη ποσότητα ούρων σκούρου χρώματος (συμπυκνωμένα)/αφρώδη ούρα).
      - εάν είστε άνω των 75 ετών.
      - εάν είστε ενήλικος ασθενής και ζυγίζετε 50 kg ή λιγότερο.
      - μόνο εάν χρησιμοποιείται για παιδιά: εάν το παιδί έχει λοίμωξη γύρω ή μέσα στον εγκέφαλο.
- εάν είχατε υποστεί καρδιακή προσβολή ή εάν έχετε διαγνωστεί με παθήσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής προσβολής.



- εάν έχετε ηπατική νόσο που σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δεν συνιστάται σε αυτή την περίπτωση.

### **Προσέξτε ιδιαίτερα με το Dabigatran etexilate Leon Farma**

- αν χρειαστεί να κάνετε μια επέμβαση:

Σε αυτή την περίπτωση το Dabigatran etexilate Leon Farma θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και λίγο μετά την επέμβαση. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.

- εάν μια επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική σας στήλη (π.χ. για επισκληρίδιο ή νωτιαία αναισθησία ή μείωση του πόνου):

- είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.

- ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε μούδιασμα ή αδυναμία στα πόδια σας ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη σας μετά το τέλος της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη η επείγουσα περίθαλψη.

- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδίως εάν χτυπήσετε το κεφάλι σας. Ζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια. Μπορεί να χρειαστεί να σας εξετάσει γιατρός, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

- εάν γνωρίζετε ότι πάσχετε από μια ασθένεια που ονομάζεται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει εάν η θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει.

### **Άλλα φάρμακα και το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Ειδικότερα θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma, εάν παίρνετε ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω:**

- Φάρμακα για τη μείωση της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, φαινοπροκουμόνη, ακενοκουμαρόλη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγκρέλη, τικαγκρελόρη, ριβαροξαμπάνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για τη θεραπεία μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών (π.χ. αμιοδαρόνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη). Εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν αμιοδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να χρησιμοποιήσετε μειωμένη δόση το Dabigatran etexilate Leon Farma ανάλογα με την πάθηση για την οποία σας έχει συνταγογραφηθεί. Βλέπε παράγραφο 3.
- Φάρμακα για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων μετά τη μεταμόσχευση (π.χ. τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη)
- Ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης και πιμπρεντασβίρης (ένα αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- Αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη)
- Το βαλσαμόχορτο, ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη (δύο αντιβιοτικά)
- Αντι-ικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)

### **Κύηση και θηλασμός**

Οι επιδράσεις του το Dabigatran etexilate Leon Farma στην εγκυμοσύνη και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, εκτός εάν ο γιατρός σας σας συμβουλεύσει ότι είναι ασφαλές να το κάνετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma.

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma.

### **Οδήγηση και χρήση μηχανημάτων**

Το Dabigatran etexilate Leon Farma δεν έχει γνωστές επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανημάτων.

### **3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Τα καψάκια το Dabigatran etexilate Leon Farma μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω που μπορούν να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα. Υπάρχουν άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών κάτω των 8 ετών:

- Άλλες φαρμακευτικές μορφές μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για τη χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως οι επικαλυμμένοι κόκκοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι σε θέση να καταπιεί μαλακή τροφή.
- Άλλες φαρμακευτικές μορφές, όπως η σκόνη και ο διαλύτης για πόσιμο διάλυμα, πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε το γιατρό σας.

### **Πάρτε το Dabigatran etexilate Leon Farma όπως συνιστάται για τις ακόλουθες καταστάσεις:**

#### Πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

Η συνιστώμενη δόση είναι **220 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνεται ως 2 καψάκια των 110 mg). Εάν η **νεφρική σας λειτουργία έχει μειωθεί** περισσότερο από το μισό ή εάν είστε **75 ετών ή μεγαλύτεροι**, η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβανόμενη ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν **αμιοδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη**, η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε **φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη και η νεφρική σας λειτουργία έχει μειωθεί** περισσότερο από το ήμισυ, θα πρέπει να σας χορηγηθεί μειωμένη δόση **75 mg** το Dabigatran etexilate Leon Farma, διότι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Και για τους δύο τύπους χειρουργικών επεμβάσεων, η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν υπάρχει αιμορραγία από το σημείο της επέμβασης. Εάν η θεραπεία δεν μπορεί να ξεκινήσει πριν από την επομένη της χειρουργικής επέμβασης, η δοσολογία θα πρέπει να ξεκινήσει με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα.

#### *Μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος*

Θα πρέπει να ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Dabigatran etexilate Leon Farma εντός 1- 4 ώρες μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα μόνο καψάκιο. Στη συνέχεια θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για συνολικά 10 ημέρες.

### Μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου

Θα πρέπει να ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Dabigatran etexilate Leon Farma εντός 1- 4 ώρες μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα μόνο καψάκιο. Στη συνέχεια θα πρέπει να λαμβάνετε δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για συνολικά 28- 35 ημέρες.

Πρόληψη της απόφραξης των αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από το σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικούς καρδιακούς παλμούς και Θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg που λαμβάνονται ως **ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα.**

Εάν είστε **80 ετών και άνω**, η συνιστώμενη δόση είναι 220 mg που λαμβάνονται ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα.**

Εάν λαμβάνετε **φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη**, θα πρέπει να σας χορηγηθεί μειωμένη δόση το Dabigatran etexilate Leon Farma 220 mg λαμβανόμενη ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**, διότι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Εάν έχετε **δυσχερέστερα υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας**, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας συνταγογραφήσει δόση 220 mg που λαμβάνεται ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα.** Μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν ο καρδιακός σας παλμός πρέπει να επανέλθει στο φυσιολογικό με μια διαδικασία που ονομάζεται καρδιομετατροπή. Πάρτε το Dabigatran etexilate Leon Farma όπως σας έχει πει ο γιατρός σας.

Εάν μια ιατρική συσκευή (stent) έχει τοποθετηθεί σε ένα αιμοφόρο αγγείο για να το κρατήσει ανοικτό σε μια διαδικασία που ονομάζεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με τοποθέτηση stent, μπορείτε να λάβετε θεραπεία με το Dabigatran etexilate Leon Farma αφού ο γιατρός σας αποφασίσει ότι έχει επιτευχθεί φυσιολογικός έλεγχος της πήξης του αίματος. Πάρτε το Dabigatran etexilate Leon Farma όπως σας έχει πει ο γιατρός σας.

### Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Το Dabigatran etexilate Leon Farma πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το μεσοδιάστημα χορήγησης της δόσης θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το βάρος και την ηλικία. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση καθώς εξελίσσεται η θεραπεία. Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακα, εκτός εάν ο γιατρός σας σας πει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε κάποιο από αυτά.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τις εφάπαξ και συνολικές ημερήσιες δόσεις το Dabigatran etexilate Leon Farma σε χιλιοστόγραμμα (mg). Οι δόσεις εξαρτώνται από το βάρος σε χιλιόγραμμα (kg) και την ηλικία σε έτη του ασθενούς.

### **Πίνακας 1: Καψάκια το Dabigatran etexilate Leon Farma .**

Συνδυασμοί βάρους/ηλικίας		Ενιαία δόση σε mg	Συνολική ημερήσια δόση σε mg
Βάρος σε kg	Ηλικία σε έτη		
11 έως λιγότερο από 13 kg	8 έως λιγότερο από 9 έτη	75	150

13 έως λιγότερο από 16 kg	8 έως λιγότερο από 11 έτη	110	220
16 έως λιγότερο από 21 kg	8 έως λιγότερο από 14 έτη	110	220
21 έως λιγότερο από 26 kg	8 έως λιγότερο από 16 ετών	150	300
26 έως λιγότερο από 31 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	150	300
31 έως λιγότερο από 41 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	185	370
41 έως λιγότερο από 51 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	220	440
51 έως λιγότερο από 61 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	260	520
61 έως λιγότερο από 71 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	300	600
71 έως λιγότερο από 81 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	300	600
81 kg ή περισσότερο	10 έως κάτω των 18 ετών	300	600

Ενιαίες δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων από ένα καψάκιο:

300 mg: δύο καψάκια των 150 mg ή τέσσερα καψάκια των 75 mg

260 mg: ένα καψάκιο 110 mg συν ένα καψάκιο 150 mg ή ένα καψάκιο 110 mg συν δύο καψάκια 75 mg

220 mg: ως δύο καψάκια των 110 mg

185 mg: ως ένα καψάκιο 75 mg συν ένα καψάκιο 110 mg

150 mg: ως ένα καψάκιο 150 mg ή δύο καψάκια 75 mg

### **Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Το Dabigatran etexilate Leon Farma μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρη με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλιστεί η χορήγηση στο στομάχι. Μην σπάτε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

### **Αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής**

Χωρίς ειδική καθοδήγηση από το γιατρό σας μην αλλάζετε την αντιπηκτική σας αγωγή.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση το Dabigatran etexilate Leon Farma από την κανονική**

Η υπερβολική λήψη αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν έχετε λάβει πάρα πολλά καψάκια. Διατίθενται συγκεκριμένες επιλογές θεραπείας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

Συνεχίστε με τις υπόλοιπες ημερήσιες δόσεις το Dabigatran etexilate Leon Farma την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε μια ξεχασμένη δόση.

Χρήση σε ενήλικες: πρόληψη της απόφραξης των αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από το σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικούς καρδιακούς παλμούς και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας  
Χρήση σε παιδιά: Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

Μια ξεχασμένη δόση μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν από την επόμενη οφειλόμενη δόση. Μια παραλειφθείσα δόση θα πρέπει να παραλείπεται εάν ο εναπομείνας χρόνος είναι μικρότερος από 6 ώρες πριν από την επόμενη οφειλόμενη δόση. Μην διπλασιάζετε μια δόση για να αναπληρώσετε μια ξεχασμένη δόση.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Πάρτε το Dabigatran etexilate Leon Farma ακριβώς όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να μιλήσετε πρώτα με το γιατρό σας, διότι ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβου μπορεί να είναι υψηλότερος εάν διακόψετε τη θεραπεία πολύ νωρίς. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε δυσπεψία μετά τη λήψη το Dabigatran etexilate Leon Farma. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, οι οποίες όμως δεν παρουσιάζονται σε όλους.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma επηρεάζει την πήξη του αίματος, οπότε οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μπορεί να εμφανιστεί μείζων ή σοβαρή αιμορραγία, αυτές αποτελούν τις πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξάρτητα από την εντόπιση, μπορεί να καταστούν αναπηρικές, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμη και να οδηγήσουν στο θάνατο. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε αιμορραγικό συμβάν που δεν σταματά από μόνο του ή εάν εμφανίσετε σημεία υπερβολικής αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, πονοκέφαλο ή ανεξήγητο πρήξιμο) συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας κρατήσει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας, εάν εμφανίσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω, ομαδοποιημένες ανάλογα με το πόσο πιθανό είναι να συμβούν.

#### Πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

**Συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα):

- Μείωση της ποσότητας αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια).
- Ασυνήθιστα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων για την ηπατική λειτουργία

**Όχι συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα):

- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή το έντερο, από το πέος/κολπικό ή το ουροποιητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που βάφει τα ούρα ροζ ή κόκκινα), από τους σωρούς, από το ορθό, κάτω από το δέρμα, σε μια άρθρωση, από ή μετά από έναν τραυματισμό ή μετά από μια επέμβαση.
- Σχηματισμός αιματώματος ή μώλωπες μετά από επέμβαση
- Αίμα που ανιχνεύεται στα κόπρανα με εργαστηριακή εξέταση
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Μείωση της αναλογίας των κυττάρων του αίματος

- Αλλεργική αντίδραση
- Εμετός
- Συχνές χαλαρές ή υγρές κινήσεις του εντέρου
- Αισθάνομαι άρρωστος
- Έκκριση τραύματος (υγρό που εξέρχεται από το χειρουργικό τραύμα)
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από ηπατικά ή αιματολογικά προβλήματα

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 1 000 άτομα):

- Αιμορραγία
- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί στον εγκέφαλο, από μια χειρουργική τομή, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα.
- Αιματοβαμμένο έκκριμα από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε φλέβα
- Βήχας με αίμα ή αιματοβαμμένα πτύελα
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα μετά από μια επέμβαση
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα που χαρακτηρίζεται από σκούρα κόκκινα, ανασηκωμένα, κνησμώδη εξογκώματα που προκαλούνται από αλλεργική αντίδραση.
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Κνησμός
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή του φάρυγγα και του στομάχου
- Παλινδρόμηση του γαστρικού χυμού στον οισοφάγο
- Πόνος στην κοιλιά ή πόνος στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Δυσκολία στην κατάποση
- Υγρό που εξέρχεται από ένα τραύμα
- Υγρό που εξέρχεται από ένα τραύμα μετά από μια επέμβαση

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό
- Μείωση του αριθμού ή ακόμη και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων).
- Απώλεια μαλλιών

Πρόληψη της απόφραξης των αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από το σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από ανώμαλους καρδιακούς παλμούς

**Συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή το έντερο, από το πέος/κολπικό ή το ουροποιητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που βάφει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα.
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πόνος στην κοιλιά ή πόνος στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Συχνές χαλαρές ή υγρές κινήσεις του εντέρου
- Αισθάνομαι άρρωστος

**Όχι συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα):

- Αιμορραγία

- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τους σωρούς, από το ορθό ή στον εγκέφαλο.
- Σχηματισμός αιματώματος
- Βήχας με αίμα ή αιματοβαμμένα πτύελα
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Μείωση της ποσότητας αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια).
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Κνησμός
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή του φάρυγγα και του στομάχου
- Παλινδρόμηση του γαστρικού χυμού στον οισοφάγο
- Εμετός
- Δυσκολία στην κατάποση
- Ασυνήθιστα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων για την ηπατική λειτουργία

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 1 000 άτομα):

- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε μια άρθρωση, από μια χειρουργική τομή, από έναν τραυματισμό, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα.
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα που χαρακτηρίζεται από σκούρα κόκκινα, ανασηκωμένα, κνησμώδη εξογκώματα που προκαλούνται από αλλεργική αντίδραση.
- Μείωση της αναλογίας των κυττάρων του αίματος.
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από ηπατικά ή αιματολογικά προβλήματα

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό
- Μείωση του αριθμού ή ακόμη και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων).
- Απώλεια μαλλιών

Σε μια κλινική μελέτη το ποσοστό καρδιακών προσβολών με το Dabigatran etexilate Leon Farma ήταν αριθμητικά υψηλότερο από ό,τι με τη βαρφαρίνη. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ήταν χαμηλή.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών ή/και των πνευμόνων σας.

**Συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή το έντερο, από το ορθό, από το πέος/κολπικό ή το ουροποιητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που βάφει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα.
- Δυσπεψία

**Όχι συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα):

- Αιμορραγία
- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε μια άρθρωση ή από έναν τραυματισμό.
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από σωρούς
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα

- Σχηματισμός αιματώματος
- Βήχας με αίμα ή αιματοβαμμένα πτύελα
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Κνησμός
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή του φάρυγγα και του στομάχου
- Παλινδρόμηση του γαστρικού χυμού στον οισοφάγο
- Αισθάνομαι άρρωστος
- Εμετός
- Πόνος στην κοιλιά ή πόνος στο στομάχι
- Συχνές χαλαρές ή υγρές κινήσεις του εντέρου
- Ασυνήθιστα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων για την ηπατική λειτουργία
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 1 000 άτομα):

- Μπορεί να συμβεί αιμορραγία, από μια χειρουργική τομή ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα ή από τον εγκέφαλο.
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα που χαρακτηρίζεται από σκούρα κόκκινα, ανασηκωμένα, κνησμώδη εξογκώματα που προκαλούνται από αλλεργική αντίδραση.
- Δυσκολία στην κατάποση

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό
- Μείωση της ποσότητας αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια).
- Μείωση της αναλογίας των κυττάρων του αίματος
- Μείωση του αριθμού ή ακόμη και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων).
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από ηπατικά ή αιματολογικά προβλήματα
- Απώλεια μαλλιών

Στο πρόγραμμα μελέτης το ποσοστό καρδιακών προσβολών με το Dabigatran etexilate Leon Farma ήταν υψηλότερο από ό,τι με τη βαρφαρίνη. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ήταν χαμηλή. Δεν παρατηρήθηκε ανισορροπία στο ποσοστό των καρδιακών προσβολών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαβιγατράνη έναντι ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

**Συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Εξάνθημα στο δέρμα, που χαρακτηρίζεται από σκούρα κόκκινα, ανασηκωμένα, φαγούρα εξογκώματα που προκαλούνται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Σχηματισμός αιματώματος
- Ρινορραγία
- Οπισθοδρόμηση του γαστρικού χυμού στον οισοφάγο
- Εμετός
- Αισθάνομαι άρρωστος
- Συχνές χαλαρές ή υγρές κινήσεις του εντέρου



- Δυσπεψία
- Απώλεια μαλλιών
- Αυξημένα ένζυμα του ήπατος

**Όχι συχνές συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί στο στομάχι ή στο έντερο, από τον εγκέφαλο, από το ορθό, από πέους/κολπικού κόλπου ή ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που βάφει τα ούρα ροζ ή κόκκινα), ή κάτω από το δέρμα
- Μείωση της ποσότητας αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια)
- Μείωση της αναλογίας των κυττάρων του αίματος
- Κνησμός
- Βήχας αίματος ή αιματοβαμμένα πτύελα
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Φλεγμονή του φάρυγγα και του στομάχου
- Αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Κίτρινο χρώμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από ηπατικά ή αιματολογικά προβλήματα

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία):

- Έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού
- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό
- Bleeding
- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε μια άρθρωση ή από έναν τραυματισμό, από μια χειρουργική τομή ή από το σημείο της εισόδου ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε φλέβα
- Μπορεί να συμβεί αιμορραγία από σωρούς
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Ασυνήθιστα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων για την ηπατική λειτουργία

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο μακριά από τα μάτια και την πρόσβαση των παιδιών.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί ή στην κυψέλη μετά την ένδειξη "EXP". Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Για συσκευασία blister: Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.

Μην πετάτε φάρμακα μέσω των λυμάτων. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πλέον. Τα μέτρα αυτά θα συμβάλουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Dabigatran etexilate Leon Farma

- Η δραστική ουσία είναι η ετεξιλική δαβιγατράνη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (ως μεθανοσουλφονική).
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, τάλκης και υπρομελλόζη.
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει καρμίνη Indigo (E132), χλωριούχο κάλιο, παραγενάνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171) και υπομελλόζη.

### Εμφάνιση του το Dabigatran etexilate Leon Farma και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg είναι καψάκια (περίπου 19 mm) με γαλάζιο αδιαφανές καπάκι και γαλάζιο αδιαφανές σώμα, γεμάτα με υπόλευκα έως κιτρινωπά σφαιρίδια.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 10, 30, 60 ή 180 σκληρά καψάκια σε κυψέλες αλουμινίου-αλουμινίου.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ή 180 x 1 σκληρά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης αλουμινίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ΙΣΠΑΝΙΑ

### Παρασκευαστής

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
ΙΣΠΑΝΙΑ

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φάρμακο, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Lietuva**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **България**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Βέλγιο/Βελγία)

#### **Česká republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Magyarország**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Danmark**

Medical Valley Invest AB

#### **Malta**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +46 40 122131

**Deutschland**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

**Eesti**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**España**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**France**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Hrvatska**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ireland**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ísland**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

**Italia**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Κύπρος**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Latvija**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Nederland**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

**Norge**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

**Österreich**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Polska**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

**Portugal**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**România**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenija**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenská republika**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Suomi/Finland**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις Φεβρουάριος 2024**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg σκληρά καψάκια ετεξιλική δαβιγατράνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Αυτό το φάρμακο έχει συνταγογραφηθεί μόνο για εσάς. Μην το μεταδώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους βλάψει, ακόμη και αν τα συμπτώματά της ασθένειάς τους είναι τα ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Leon Farma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Leon Farma και ποια είναι η χρήση του

Το Dabigatran etexilate Leon Farma περιέχει τη δραστική ουσία ετεξιλικής δαβιγατράνης και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Λειτουργεί αναστέλλοντας μια ουσία στο σώμα η οποία εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:

- πρόληψη θρόμβων αίματος στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό επεισόδιο) και σε άλλα αιμοφόρα αγγεία του σώματος, εάν έχετε μια μορφή ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου.
- για τη θεραπεία θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας και για την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma χρησιμοποιείται σε παιδιά για:

θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma

##### Μην πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ετεξιλική δαβιγατράνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- εάν αιμορραγείτε.
- εάν έχετε νόσο σε κάποιο όργανο του σώματος που αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμός ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο ή στα μάτια).

- εάν έχετε αυξημένη τάση για αιμορραγία. Αυτή μπορεί να είναι έμφυτη, άγνωστης αιτίας ή να οφείλεται σε άλλα φάρμακα.
- εάν λαμβάνετε φάρμακα για την πρόληψη της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός εάν αλλάζετε αντιπηκτική αγωγή, ενώ έχετε φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής της γραμμής για να την κρατήσετε ανοιχτή ή ενώ ο καρδιακός σας παλμός αποκαθίσταται στο φυσιολογικό με μια διαδικασία που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή.
- εάν έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε ενδεχομένως να προκαλέσει θάνατο.
- εάν λαμβάνετε από το στόμα κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- εάν λαμβάνετε από το στόμα κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- εάν λαμβάνετε δρονεδρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ανώμαλων καρδιακών παλμών.
- εάν λαμβάνετε ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης και πιμπρεντασβίρης, ένα αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- εάν έχετε λάβει μια τεχνητή καρδιακή βαλβίδα που απαιτεί μόνιμη αραίωση του αίματος.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Συζητήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να μιλήσετε με το γιατρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή εάν πρέπει να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση.

**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν έχετε ή είχατε οποιοδήποτε ιατρικές καταστάσεις ή ασθένειες, ιδίως οποιοδήποτε από αυτές που περιλαμβάνονται στον ακόλουθο κατάλογο:

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
  - αν έχετε πρόσφατα αιμορραγία.
  - εάν έχετε υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) κατά τον τελευταίο μήνα.
  - εάν είχατε σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραυματισμό στο κεφάλι ή οποιοδήποτε τραυματισμό που απαιτεί χειρουργική θεραπεία).
    - εάν πάσχετε από φλεγμονή του στομάχου ή του φάρυγγα.
    - εάν έχετε προβλήματα με την παλινδρόμηση του γαστρικού υγρού στον οισοφάγο.
    - εάν λαμβάνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλέπε "Άλλα φάρμακα και το Dabigatran etexilate Leon Farma " παρακάτω.
    - εάν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
    - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα).
    - εάν γνωρίζετε ότι έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία ή πάσχετε από αφυδάτωση (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένη ποσότητα ούρων σκούρου χρώματος (συμπυκνωμένα)/αφρώδη ούρα).
    - εάν είστε άνω των 75 ετών.
    - εάν είστε ενήλικος ασθενής και ζυγίζετε 50 kg ή λιγότερο.
    - μόνο εάν χρησιμοποιείται για παιδιά: εάν το παιδί έχει λοίμωξη γύρω ή μέσα στον εγκέφαλο.
- εάν είχατε υποστεί καρδιακή προσβολή ή εάν έχετε διαγνωστεί με παθήσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής προσβολής.
- εάν έχετε ηπατική νόσο που σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δεν συνιστάται σε αυτή την περίπτωση.

## Προσέξτε ιδιαίτερα με το Dabigatran etexilate Leon Farma

- αν χρειαστεί να κάνετε μια επέμβαση:

Σε αυτή την περίπτωση το Dabigatran etexilate Leon Farma θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και λίγο μετά την επέμβαση. Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.

- εάν μια επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική σας στήλη (π.χ. για επισκληρίδιο ή νωτιαία αναισθησία ή μείωση του πόνου):

- είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma πριν και μετά την επέμβαση ακριβώς στις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.

- ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε μούδιασμα ή αδυναμία στα πόδια σας ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη σας μετά το τέλος της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη η επείγουσα περίθαλψη.

- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδίως εάν χτυπήσετε το κεφάλι σας. Ζητήστε επείγοντως ιατρική βοήθεια. Μπορεί να χρειαστεί να σας εξετάσει γιατρός, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

- εάν γνωρίζετε ότι πάσχετε από μια ασθένεια που ονομάζεται αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει εάν η θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει.

## Άλλα φάρμακα και το Dabigatran etexilate Leon Farma

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Ειδικότερα θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma, εάν παίρνετε ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω:**

- Φάρμακα για τη μείωση της πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, φαινοπροκουμόνη, ακενοκουμαρόλη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγκρέλη, τικαγκρελόρη, ριβαροξαμπάνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για τη θεραπεία μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών (π.χ. αμιοδαρόνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη). Εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να χρησιμοποιήσετε μειωμένη δόση το Dabigatran etexilate Leon Farma ανάλογα με την πάθηση για την οποία σας έχει συνταγογραφηθεί. Βλέπε παράγραφο 3.
- Φάρμακα για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων μετά τη μεταμόσχευση (π.χ. τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη)
- Ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης και πιμπρεντασβίρης (ένα αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- Αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη)
- Το βαλσαμόχορτο, ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη (δύο αντιβιοτικά)
- Αντι-ικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)

## Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις το Dabigatran etexilate Leon Farma στην εγκυμοσύνη και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, εκτός εάν ο γιατρός σας σας

συμβουλεύσει ότι είναι ασφαλές να το κάνετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma.

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma.

### Οδήγηση και χρήση μηχανημάτων

Το Dabigatran etexilate Leon Farma δεν έχει γνωστές επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χρήσης μηχανημάτων.

### 3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma

Τα καψάκια της το Dabigatran etexilate Leon Farma μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω που είναι σε θέση να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα. Υπάρχουν άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών κάτω των 8 ετών:

- Άλλες φαρμακευτικές μορφές μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για τη χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως οι επικαλυμμένοι κόκκοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι σε θέση να καταπιεί μαλακή τροφή.
- Άλλες φαρμακευτικές μορφές όπως η σκόνη και ο διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε το γιατρό σας.

#### **Πάρτε το Dabigatran etexilate Leon Farma όπως συνιστάται για τις ακόλουθες καταστάσεις:**

Πρόληψη της απόφραξης των αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από το σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικούς καρδιακούς παλμούς και Θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg που λαμβάνονται ως ένα καψάκιο των **150 mg δύο φορές την ημέρα.**

Εάν είστε **80 ετών και άνω**, η συνιστώμενη δόση είναι 220 mg που λαμβάνονται ως ένα καψάκιο **110 mg δύο φορές την ημέρα.**

Εάν λαμβάνετε **φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη**, θα πρέπει να σας χορηγηθεί μειωμένη δόση το Dabigatran etexilate Leon Farma 220 mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των **110 mg δύο φορές την ημέρα**, διότι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Εάν έχετε **δυσνητικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας**, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει δόση 220 mg που λαμβάνεται ως ένα καψάκιο των **110 mg δύο φορές την ημέρα.**

Μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν ο καρδιακός σας παλμός πρέπει να επανέλθει στο φυσιολογικό με μια διαδικασία που ονομάζεται καρδιομετατροπή ή με μια διαδικασία που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή. Πάρτε το Dabigatran etexilate Leon Farma όπως σας έχει πει ο γιατρός σας.

Εάν μια ιατρική συσκευή (stent) έχει τοποθετηθεί σε ένα αιμοφόρο αγγείο για να το κρατήσει ανοικτό σε μια διαδικασία που ονομάζεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με τοποθέτηση stent, μπορείτε να λάβετε θεραπεία με το Dabigatran etexilate Leon Farma αφού ο γιατρός σας αποφασίσει ότι έχει

επιτευχθεί φυσιολογικός έλεγχος της πήξης του αίματος. Πάρτε το Dabigatran etexilate Leon Farma όπως σας έχει πει ο γιατρός σας.

#### Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Το Dabigatran etexilate Leon Farma πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το μεσοδιάστημα χορήγησης της δόσης θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το βάρος και την ηλικία. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση καθώς εξελίσσεται η θεραπεία. Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακα, εκτός εάν ο γιατρός σας σας πει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε κάποιο από αυτά.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τις εφάπαξ και συνολικές ημερήσιες δόσεις το Dabigatran etexilate Leon Farma σε χιλιοστόγραμμα (mg). Οι δόσεις εξαρτώνται από το βάρος σε χιλιόγραμμα (kg) και την ηλικία σε έτη του ασθενούς.

**Πίνακας 1: Καψάκια το Dabigatran etexilate Leon Farma.**

Συνδυασμοί βάρους/ηλικίας		Ενιαία δόση σε mg	Συνολική ημερήσια δόση σε mg
Βάρος σε kg	Ηλικία σε έτη		
11 έως λιγότερο από 13 kg	8 έως λιγότερο από 9 έτη	75	150
13 έως λιγότερο από 16 kg	8 έως λιγότερο από 11 έτη	110	220
16 έως λιγότερο από 21 kg	8 έως λιγότερο από 14 έτη	110	220
21 έως λιγότερο από 26 kg	8 έως λιγότερο από 16 ετών	150	300
26 έως λιγότερο από 31 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	150	300
31 έως λιγότερο από 41 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	185	370
41 έως λιγότερο από 51 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	220	440
51 έως λιγότερο από 61 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	260	520
61 έως λιγότερο από 71 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	300	600
71 έως λιγότερο από 81 kg	8 έως κάτω των 18 ετών	300	600
81 kg ή περισσότερο	10 έως κάτω των 18 ετών	300	600

Ενιαίες δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων από ένα καψάκιο:

300 mg: δύο καψάκια των 150 mg ή τέσσερα καψάκια των 75 mg

260 mg: ένα καψάκιο 110 mg συν ένα καψάκιο 150 mg ή ένα καψάκιο 110 mg συν δύο καψάκια 75 mg

220 mg: ως δύο καψάκια των 110 mg

185 mg: ως ένα καψάκιο 75 mg συν ένα καψάκιο 110 mg

150 mg: ως ένα καψάκιο 150 mg ή δύο καψάκια των 75 mg



## **Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Το Dabigatran etexilate Leon Farma μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλιστεί η χορήγηση στο στομάχι. Μην σπάτε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

### **Αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής**

Χωρίς ειδική καθοδήγηση από το γιατρό σας μην αλλάζετε την αντιπηκτική σας αγωγή.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση το Dabigatran etexilate Leon Farma από την κανονική**

Η υπερβολική λήψη αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν έχετε λάβει πάρα πολλά καψάκια. Διατίθενται συγκεκριμένες επιλογές θεραπείας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Μια ξεχασμένη δόση μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν από την επόμενη οφειλόμενη δόση. Μια παραλειφθείσα δόση θα πρέπει να παραλείπεται εάν ο εναπομείνας χρόνος είναι μικρότερος από 6 ώρες πριν από την επόμενη οφειλόμενη δόση. Μην διπλασιάζετε μια δόση για να αναπληρώσετε μια ξεχασμένη δόση.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Πάρτε το Dabigatran etexilate Leon Farma ακριβώς όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να μιλήσετε πρώτα με το γιατρό σας, διότι ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβου μπορεί να είναι υψηλότερος εάν διακόψετε τη θεραπεία πολύ νωρίς. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε δυσπεψία μετά τη λήψη το Dabigatran etexilate Leon Farma. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, οι οποίες όμως δεν παρουσιάζονται σε όλους.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma επηρεάζει την πήξη του αίματος, οπότε οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μπορεί να εμφανιστεί μείζων ή σοβαρή αιμορραγία, αυτές αποτελούν τις πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξάρτητα από την εντόπιση, μπορεί να καταστούν αναπηρικές, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμη και να οδηγήσουν στο θάνατο. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι αιμορραγίες αυτές μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε αιμορραγικό συμβάν που δεν σταματά από μόνο του ή εάν εμφανίσετε σημεία υπερβολικής αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, πονοκέφαλο ή ανεξήγητο πρήξιμο) συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας κρατήσει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας, εάν εμφανίσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω, ομαδοποιημένες ανάλογα με το πόσο πιθανό είναι να συμβούν.

Πρόληψη της απόφραξης των αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από το σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από ανώμαλους καρδιακούς παλμούς

**Συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή το έντερο, από το πέος/κολπικό ή το ουροποιητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που βάφει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα.
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πόνος στην κοιλιά ή στομαχόπονος
- Δυσπενία
- Συχνές χαλαρές ή υγρές κινήσεις του εντέρου
- Αισθάνομαι άρρωστος

**Ασυνήθης** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα):

- Αιμορραγία
- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τους σωρούς, από το ορθό ή στον εγκέφαλο.
- Σχηματισμός αιματώματος
- Βήχας με αίμα ή αιματοβαμμένα πτύελα
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Μείωση της ποσότητας αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια).
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Κνησμός
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή του φάρυγγα και του στομάχου
- Παλινδρόμηση του γαστρικού χυμού στον οισοφάγο
- Εμετός
- Δυσκολία στην κατάποση
- Ασυνήθιστα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων για την ηπατική λειτουργία

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 1 000 άτομα):

- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε μια άρθρωση, από μια χειρουργική τομή, από έναν τραυματισμό, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα.
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα που χαρακτηρίζεται από σκούρα κόκκινα, ανασηκωμένα, κνησμώδη εξογκώματα που προκαλούνται από αλλεργική αντίδραση.
- Μείωση της αναλογίας των κυττάρων του αίματος
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από ηπατικά ή αιματολογικά προβλήματα

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό
- Μείωση του αριθμού ή ακόμη και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων).
- Απώλεια μαλλιών

Σε μια κλινική μελέτη το ποσοστό καρδιακών προσβολών με το Dabigatran etexilate Leon Farma ήταν αριθμητικά υψηλότερο από ό,τι με τη βαρφαρίνη. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ήταν χαμηλή.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών ή/και των πνευμόνων σας.

**Συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή το έντερο, από το ορθό, από το πέος/κολπικό ή το ουροποιητικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που βάφει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα.
- Δυσπηνία

**Ασυνήθης** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα):

- Αιμορραγία
- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε μια άρθρωση ή από έναν τραυματισμό.
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από σωρούς
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Σχηματισμός αιματώματος
- Βήχας με αίμα ή αιματοβαμμένα πτύελα
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Κνησμός
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή του φάρυγγα και του στομάχου
- Παλινδρόμηση του γαστρικού χυμού στον οισοφάγο
- Αισθάνομαι άρρωστος
- Εμετός
- Πόνος στην κοιλιά ή στομαχόπονος
- Συχνές χαλαρές ή υγρές κινήσεις του εντέρου
- Ασυνήθιστα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων για την ηπατική λειτουργία
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

**Σπάνια Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 1 000 άτομα):

- Μπορεί να συμβεί αιμορραγία, από μια χειρουργική τομή ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα ή από τον εγκέφαλο.
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα που χαρακτηρίζεται από σκούρα κόκκινα, ανασηκωμένα, κνησμώδη εξογκώματα που προκαλούνται από αλλεργική αντίδραση.
- Δυσκολία στην κατάποση

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό
- Μείωση της ποσότητας αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια).
- Μείωση της αναλογίας των κυττάρων του αίματος
- Μείωση του αριθμού ή ακόμη και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων).
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από ηπατικά ή αιματολογικά προβλήματα
- Απώλεια μαλλιών

Στο πρόγραμμα μελέτης το ποσοστό καρδιακών προσβολών με το Dabigatran etexilate Leon Farma ήταν υψηλότερο από ό,τι με τη βαρφαρίνη. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ήταν χαμηλή. Δεν παρατηρήθηκε ανισορροπία στο ποσοστό των καρδιακών προσβολών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαβιγατράνη έναντι ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

## Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

**Συχνές Συχνές** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Εξάνθημα στο δέρμα, που χαρακτηρίζεται από σκούρα κόκκινα, ανασηκωμένα, φαγούρα εξογκώματα που προκαλούνται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Σχηματισμός αιματώματος
- Ρινορραγία
- Οπισθοδρόμηση του γαστρικού χυμού στον οισοφάγο
- Εμετός
- Αισθάνομαι άρρωστος
- Συχνές χαλαρές ή υγρές κινήσεις του εντέρου
- Δυσπεψία
- Απώλεια μαλλιών
- Αυξημένα ένζυμα του ήπατος

**Ασυνήθης** (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα):

- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί στο στομάχι ή στο έντερο, από τον εγκέφαλο, από το ορθό, από πέους/κολπικού κόλπου ή ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που βάφει τα ούρα ροζ ή κόκκινα), ή κάτω από το δέρμα
- Μείωση της ποσότητας αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια)
- Μείωση της αναλογίας των κυττάρων του αίματος
- Κνησμός
- Βήχας αίματος ή αιματοβαμμένα πτύελα
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Φλεγμονή του φάρυγγα και του στομάχου
- Αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Κίτρινο χρώμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από ηπατικά ή αιματολογικά προβλήματα

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία):

- Έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού
- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμό
- Αιμορραγία
- Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε μια άρθρωση ή από έναν τραυματισμό, από μια χειρουργική τομή ή από το σημείο της είσοδος ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε φλέβα
- Μπορεί να συμβεί αιμορραγία από σωρούς
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Ασυνήθιστα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων για την ηπατική λειτουργία

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων

ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Leon Farma

Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο μακριά από τα μάτια και την πρόσβαση των παιδιών.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί ή στην κυψέλη μετά την ένδειξη "EXP". Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Για συσκευασία blister: Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.

Μην πετάτε φάρμακα μέσω των λυμάτων. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πλέον. Τα μέτρα αυτά θα συμβάλουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Dabigatran etexilate Leon Farma

- Η δραστική ουσία είναι η ετεξιλική δαβιγατράνη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (ως μεθανοσουλφονική).
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, τάλκης και υπρομελλόζη.
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει καρμίνη Indigo (E132), χλωριούχο κάλιο, караγενάνη, διοξειδίο του τιτανίου (E171) και υπομελλόζη.

### Εμφάνιση της ετεξιλικής δαβιγατράνης το Dabigatran etexilate Leon Farma και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg είναι καψάκια (περίπου 22 mm) με γαλάζιο αδιαφανές καπάκι και λευκό αδιαφανές σώμα, γεμάτα με υπόλευκα έως κιτρινωπά σφαιρίδια.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 30, 60 ή 180 σκληρά καψάκια σε κυψέλες αλουμινίου-αλουμινίου.

Το Dabigatran etexilate Leon Farma διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ή 180 x 1 σκληρά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μοναδιαίας δόσης αλουμινίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Laboratorios León Farma S.A  
C/ La Vallina s/n  
Polígono Industrial Navatejera  
24193 Villaquilambre  
León, ΙΣΠΑΝΙΑ

### Παρασκευαστής

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

## ΙΣΠΑΝΙΑ

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φάρμακο, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **България**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Česká republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Danmark**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

### **Deutschland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

### **Eesti**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **España**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **France**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Hrvatska**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Ireland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Ísland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

### **Italia**

Laboratorios León Farma S.A

### **Lietuva**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Βέλγιο/Βελγία)

### **Magyarország**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Malta**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Nederland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

### **Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

### **Österreich**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Polska**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

### **Portugal**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **România**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Slovenija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Slovenská republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

### **Suomi/Finland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Τέλ/Tel: +34 949 34 97 00

**Κύπρος**

Laboratorios León Farma S.A

Τέλ/Tel: +34 949 34 97 00

**Latvija**

Laboratorios León Farma S.A

Τέλ/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB

Τέλ/Tel: +46 40 122131

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Laboratorios León Farma S.A

Τέλ/Tel: +34 949 34 97 00

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις Φεβρουάριος 2024**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## ΚΑΡΤΑ ΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg σκληρά καψάκια

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg σκληρά καψάκια

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg σκληρά καψάκια

- Η κάρτα αυτή θα πρέπει να βρίσκεται ανά πάσα στιγμή μαζί σας/με τον φροντιστή.
- Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε την τελευταία έκδοση

### **Αγαπητέ ασθενή/φροντιστή παιδιατρικού ασθενούς,**

Ο ιατρός σας/του παιδιού σας έχει ξεκινήσει τη θεραπεία με το Dabigatran etexilate Leon Farma. Προκειμένου να χρησιμοποιήσετε το Dabigatran etexilate Leon Farma με ασφάλεια, παρακαλείστε να λάβετε υπόψη σας τις σημαντικές πληροφορίες στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Καθώς αυτή η κάρτα ειδοποίησης ασθενούς περιέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία σας/του παιδιού σας, η κάρτα αυτή θα πρέπει να είναι μαζί σας/του παιδιού σας ανά πάσα στιγμή για να ενημερώνει τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με την πρόσληψη το Dabigatran etexilate Leon Farma.

### **Πληροφορίες για τους ασθενείς/φροντιστές παιδιατρικών ασθενών σχετικά με το Dabigatran etexilate Leon Farma**

Σχετικά με τη θεραπεία σας/του παιδιού σας

- Το Dabigatran etexilate Leon Farma αραιώνει το αίμα. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υφιστάμενων θρόμβων αίματος ή για την πρόληψη του σχηματισμού επικίνδυνων θρόμβων αίματος.
- Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού σας/του παιδιού σας όταν παίρνετε το Dabigatran etexilate Leon Farma. Ποτέ μην παραλείπετε μια δόση ή διακόπτετε τη λήψη το Dabigatran etexilate Leon Farma χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας/του παιδιού σας.
- Ενημερώστε το γιατρό σας/του παιδιού σας για όλα τα φάρμακα που παίρνετε/παιρνάτε.
- Ενημερώστε το γιατρό σας/του παιδιού σας σχετικά με τη λήψη το Dabigatran etexilate Leon Farma πριν από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση/επεμβατική διαδικασία.
- Τα καψάκια το Dabigatran etexilate Leon Farma μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Το καψάκιο δεν πρέπει να σπάει ή να μασιέται και τα σφαιρίδια δεν πρέπει να αδειάζουν από το καψάκιο.

Πότε να ζητήσετε ιατρική συμβουλή

- Η λήψη το Dabigatran etexilate Leon Farma μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Μιλήστε αμέσως με το γιατρό σας/του παιδιού σας εάν εσείς/το παιδί σας εμφανίσετε σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας όπως: πρήξιμο, δυσφορία, ασυνήθιστος πόνος ή πονοκέφαλος, ζάλη, ωχρότητα, αδυναμία, ασυνήθιστοι μώλωπες, ρινορραγία, αιμορραγία των ούλων, ασυνήθιστα μακρά αιμορραγικά κοψίματα, μη φυσιολογική εμμηνορροϊκή ροή ή κοιλιακή αιμορραγία, αίμα στα ούρα που μπορεί να είναι ροζ ή καφέ, κόκκινα/μαύρα κόπρανα, βήχας με αίμα, έμετος με αίμα ή υλικό που μοιάζει με καφέ.
- Σε περίπτωση πτώσης ή τραυματισμού, ιδίως αν χτυπήσετε το κεφάλι, ζητήστε επειγόντως ιατρική συμβουλή.
- Μην διακόψετε τη λήψη το Dabigatran etexilate Leon Farma χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας/του παιδιού σας, εάν εσείς/το παιδί σας αισθανθείτε καούρα, ναυτία, έμετο, δυσφορία στο στομάχι, φούσκωμα ή πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα.

### **Πληροφορίες για επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με το Dabigatran etexilate Leon Farma**

- Το Dabigatran etexilate Leon Farma είναι ένα από του στόματος αντιπηκτικό (άμεσος αναστολέας της θρομβίνης).



- Το Dabigatran etexilate Leon Farma μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί πριν από χειρουργικές ή άλλες επεμβατικές διαδικασίες.
- Σε περίπτωση σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων, το Dabigatran etexilate Leon Farma πρέπει να διακοπεί αμέσως.
- Ένας ειδικός παράγοντας αντιστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) είναι διαθέσιμος για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής ιδارουσιζουμάμπη δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.
- Για λεπτομέρειες και περισσότερες συμβουλές για τον ανταγωνισμό της αντιπηκτικής δράσης το Dabigatran etexilate Leon Farma ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος το Dabigatran etexilate Leon Farma και της ιδارουσιζουμάμπης.
- Το Dabigatran etexilate Leon Farma αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών- πρέπει να διατηρείται επαρκής διούρηση. Το Dabigatran etexilate Leon Farma υπόκειται σε αιμοκάθαρση.

**Παρακαλούμε συμπληρώστε αυτό το τμήμα ή ζητήστε το από τον γιατρό σας/του παιδιού σας.**

### **Πληροφορίες για τον ασθενή**

\_\_\_\_\_  
Όνομα του ασθενούς

\_\_\_\_\_  
Ημερομηνία γέννησης

\_\_\_\_\_  
Ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή

\_\_\_\_\_  
Δόση το Dabigatran etexilate Leon Farma