

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dabigatran etexilato Leon Farma 75 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida contiene 75 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida

Capsula rigida, con testa e corpo di colore bianco, opaco, di misura 2 (circa 18 mm), riempita di pellet di colore da biancastro a giallastro, .

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Prevenzione primaria di episodi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età.

Per le forme di dosaggio adatte all'età, vedere la sezione 4.2.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Le capsule di Dabigatran etexilato Leon Farma possono essere utilizzate negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 8 anni che sono in grado di deglutire le capsule intere. Deve essere prescritta la dose adatta in base al peso e all'età del bambino come indicato nella relativa tabella di dosaggio di una formulazione.

Sul mercato sono disponibili altre forme di dosaggio adatte all'età, per il trattamento di bambini di età inferiore agli 8 anni:

- Altre forme farmaceutiche possono essere più appropriate per la somministrazione a questa popolazione, come i granuli rivestiti che possono essere utilizzati nei bambini di età inferiore ai 12 anni non appena il bambino è in grado di deglutire alimenti morbidi.
- Le altre forme farmaceutiche, come la polvere e il solvente per soluzione orale, devono essere utilizzate solo nei bambini di età inferiore a 1 anno.

#### *Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica*

Le dosi raccomandate di dabigatran etexilato e la durata della terapia per la prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica sono riportate nella Tabella 1.

**Tabella 1: Raccomandazioni su dose e durata della terapia per la prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica.**

	<b>Inizio del trattamento il giorno dell'intervento 1- 4 ore dopo la conclusion dell'intervento chirurgico</b>	<b>Dose di mantenimento iniziale il primo giorno successivo all'intervento chirurgico</b>	<b>Durata della terapia con la dose di mantenimento</b>
Pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva del ginocchio	capsula singola da 110 mg di dabigatran etexilato	220 mg di dabigatran etexilato una volta al giorno da assumere come 2 capsule di 110 mg	10 giorni
Pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca			28- 35 giorni
Riduzione raccomandata della dose			
Pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina (CrCL 30- 50 mL/min)	capsula singola da 75 mg di dabigatran etexilato	150 mg di dabigatran etexilato una volta al giorno da assumere come 2 capsule di 75 mg	10 giorni (chirurgia sostitutiva del ginocchio) o 28- 35 giorni (chirurgia sostitutiva dell'anca)
Pazienti che ricevono un trattamento concomitante con verapamil*, amiodarone, chinidina			
Pazienti di età pari o superiore a 75 anni			

\*Per i pazienti con compromissione renale moderata trattati in concomitanza con verapamil, vedere "Popolazioni speciali"

Per entrambi gli interventi, se l'emostasi non fosse normale, l'inizio del trattamento deve essere rimandato. Se il trattamento non viene iniziato il giorno dell'intervento, si deve cominciare con 2 capsule una volta al giorno.

#### Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento con dabigatran etexilato

In tutti i pazienti e soprattutto negli anziani (> 75 anni), poiché la compromissione renale può essere frequente in questa fascia d'età:

- La funzione renale deve essere valutata calcolando la clearance della creatinina (CrCL) prima di iniziare il trattamento con dabigatran etexilato per escludere i pazienti con compromissione renale severa (cioè CrCL < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).
- La funzione renale deve essere valutata anche quando si sospetti un declino della funzione renale durante il trattamento (ad esempio in caso di ipovolemia, disidratazione e in caso di uso concomitante di alcuni medicinali).

Il metodo da utilizzare per stimare la funzione renale (CrCL in mL/min) è il metodo di Cockcroft-Gault.

#### Mancata assunzione di una dose

Si raccomanda di continuare a somministrare le restanti dosi giornaliere di dabigatran etexilato alla stessa ora del giorno successivo.

Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

### Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

Il trattamento con dabigatran etexilato non deve essere interrotto senza consulto medico. I pazienti devono essere informati di contattare il medico se sviluppano sintomi gastrointestinali come la dispepsia (vedere paragrafo 4.8).

### Switch

Da dabigatran etexilato ad anticoagulante parenterale:

Si raccomanda di attendere 24 ore dall'ultima dose prima di passare da dabigatran etexilato ad un anticoagulante parenterale (vedere paragrafo 4.5).

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:

L'anticoagulante parenterale deve essere interrotto e dabigatran etexilato deve essere iniziato 0-2 ore prima dell'ora in cui dovrebbe essere somministrata la dose successiva della terapia originaria, o al momento dell'interruzione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti con compromissione renale severa (CrCL < 30 mL/min) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione renale moderata (CrCL 30- 50 mL/min), si raccomanda una riduzione della dose (vedere tabella 1 sopra riportata e paragrafi 4.4 e 5.1).

*Uso concomitante di dabigatran etexilato con inibitori della P-glicoproteina (P-gp) da deboli a moderati, come amiodarone, chinidina o verapamil*

La dose deve essere ridotta secondo quanto indicato nella tabella 1 (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso dabigatran etexilato e questi medicinali devono essere assunti contemporaneamente.

Nei pazienti con compromissione renale moderata che siano contemporaneamente trattati con verapamil, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di dabigatran etexilato a 75 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Anziani*

Per i pazienti anziani (> 75 anni), si raccomanda una riduzione della dose (vedere tabella 1 sopra riportata e paragrafi 4.4 e 5.1).

#### *Peso*

L'esperienza clinica relativa alla dose raccomandata nei pazienti con peso corporeo < 50 kg o > 110 kg è molto limitata. Sulla base dei dati di clinica e di cinetica disponibili non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2), ma si raccomanda uno stretto controllo clinico (vedere paragrafo 4.4).

#### *Genere*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di dabigatran etexilato nella popolazione pediatrica per l'indicazione della prevenzione primaria di TEV in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva totale dell'anca o del ginocchio.

### **Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici**

Per il trattamento di TEV nei pazienti pediatrici, il trattamento deve essere iniziato dopo un trattamento con un anticoagulante parenterale per almeno 5 giorni. Per la prevenzione di TEV ricorrente, la terapia deve essere iniziata dopo il trattamento precedente.

Le capsule di dabigatran etexilato devono essere assunte due volte al giorno, una dose al mattino e una alla sera, approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. L'intervallo di somministrazione deve avvicinarsi il più possibile alle 12 ore.

La dose raccomandata di dabigatran etexilato capsule si basa sul peso e sull'età del paziente, come indicato nella tabella 2. La dose deve essere adattata in base all'età e al peso man mano che il trattamento va avanti..

Per le combinazioni di peso ed età non elencate nella tabella di dosaggio non è possibile fornire raccomandazioni sul dosaggio.

**Tabella 2: Dosi singole e giornaliere totali di dabigatran etexilato in milligrammi (mg) per peso in chilogrammi (kg) ed età in anni del paziente.**

<b>Combinazioni peso/età</b>		<b>Dose singola in mg</b>	<b>Dose giornaliera totale in mg</b>
<b>Peso in kg</b>	<b>Età in anni</b>		
Da 11 a < 13	Da 8 a < 9	75	150
Da 13 a < 16	Da 8 a < 11	110	220
Da 16 a < 21	Da 8 a < 14	110	220
Da 21 a < 26	Da 8 a < 16	150	300
Da 26 a < 31	Da 8 a < 18	150	300
Da 31 a < 41	Da 8 a < 18	185	370
Da 41 a < 51	Da 8 a < 18	220	440
Da 51 a < 61	Da 8 a < 18	260	520
Da 61 a < 71	Da 8 a < 18	300	600
Da 71 a < 81	Da 8 a < 18	300	600
> 81	Da 10 a < 18	300	600

Dosi singole che richiedono combinazioni di più capsule:

- 300 mg: due capsule da 150 mg o quattro capsule da 75 mg
- 260 mg: una capsula da 110 mg più una da 150 mg o una capsula da 110 mg più due da 75 mg
- 220 mg: due capsule da 110 mg
- 185 mg: una capsula da 75 mg più una da 110 mg
- 150 mg: una capsula da 150 mg o due capsule da 75 mg

### **Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento**

Prima dell'inizio del trattamento, la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) deve essere stimata utilizzando la formula di Schwartz (il metodo utilizzato per la valutazione della creatinina deve essere verificato presso il laboratorio locale).

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti pediatrici con un eGFR < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con un eGFR ≥ 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> devono essere trattati con la dose definita alla tabella 2.

Durante il trattamento, la funzione renale deve essere valutata in certe situazioni cliniche quando si sospetti una riduzione od un peggioramento della funzione renale (come in caso di ipovolemia, disidratazione e con alcuni medicinali co-somministrati, ecc.)

#### Durata del trattamento

La durata della terapia deve essere stabilita individualmente sulla base della valutazione del rapporto beneficio/rischio.

#### Mancata assunzione di una dose

La dose di dabigatran etexilato dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva. Dopodiché la dose dimenticata deve essere omessa.

Non deve mai essere assunta una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

Il trattamento con dabigatran etexilato non deve essere interrotto senza consulto medico. I pazienti o chi li assiste devono essere informati di contattare il medico se il paziente sviluppa sintomi gastrointestinali quali dispepsia (vedere paragrafo 4.8).

#### Switch

Da dabigatran etexilato ad anticoagulante parenterale:

Si raccomanda di attendere 12 ore dall'ultima dose prima di passare da dabigatran etexilato ad un anticoagulante parenterale (vedere paragrafo 4.5).

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:

L'anticoagulante parenterale deve essere interrotto e dabigatran etexilato deve essere iniziato 0-2 ore prima dell'ora in cui dovrebbe essere somministrata la dose successiva della terapia originaria, o al momento dell'interruzione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa ) (vedere paragrafo 4.5).

Da dabigatran etexilato ad antagonisti della vitamina K (AVK):

I pazienti devono iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato.

Poiché dabigatran etexilato influisce sul valore del rapporto internazionale normalizzato (INR), l'INR rifletterà meglio l'effetto dell'AVK solo dopo che siano trascorsi almeno 2 giorni dalla sospensione di dabigatran etexilato. Fino ad allora, i valori di INR devono essere interpretati con cautela.

Da AVK a dabigatran etexilato:

L'AVK deve essere interrotto. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena l'INR sia < 2,0.

#### Metodo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Le capsule possono essere assunte con o senza cibo. Le capsule devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua, per facilitare l'arrivo allo stomaco.

I pazienti devono essere istruiti a non aprire la capsula, poiché ciò può aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Compromissione renale severa (CrCL < 30 mL/min) nei pazienti adulti
- eGFR < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> nei pazienti pediatrici
- Sanguinamento attivo clinicamente significativo
- Lesione o condizione, se considerata un fattore di rischio significativo di sanguinamento maggiore. Ciò può includere ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico

a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari intraspinali o intracerebrali di rilievo

- Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante, ad esempio eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, apixaban, ecc.), fatta eccezione per specifiche circostanze. Tra queste il cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2), quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso oppure quando l'ENF è somministrata durante l'ablazione transcateretere per fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.5).
- Compromissione epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza
- Trattamento concomitante con i seguenti forti inibitori della P-gp: ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo, dronedarone e la combinazione a dose fissa glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.5)
- Protesi valvolari cardiache che richiedano trattamento anticoagulante (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Rischio emorragico

Dabigatran etexilato deve essere usato con cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento o quando usato contemporaneamente a medicinali che influenzano l'emostasi attraverso l'inibizione dell'aggregazione piastrinica. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia. Un calo inspiegabile dei valori dell'emoglobina e/o dell'ematocrito o della pressione arteriosa deve indurre a ricercare un sito di sanguinamento.

In pazienti adulti in caso di sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato, quando è necessaria una rapida neutralizzazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, è disponibile l'agente neutralizzante specifico idarucizumab. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran. Per i pazienti adulti, altre opzioni possibili sono sangue intero fresco o plasma congelato fresco, concentrato di fattori della coagulazione (attivati o non attivati), concentrato di fattore VIIa ricombinante o di piastrine (vedere anche paragrafo 4.9).

L'uso di inibitori dell'aggregazione piastrinica come clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA) o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), nonché la presenza di esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale.

##### Fattori di rischio

La Tabella 3 riassume i fattori che possono aumentare il rischio di sanguinamento.

**Tabella 3: Fattori che possono aumentare il rischio di sanguinamento.**

	<b>Fattore di rischio</b>
Fattori farmacodinamici e cinetici	Età $\geq$ 75 anni

Fattori che aumentano i livelli plasmatici di dabigatran	<u>Maggiori:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Compromissione renale moderata in pazienti adulti (CrCL 30- 50 mL/min)</li> <li>✓ Forti inibitori della P-gp (vedere paragrafi 4.3 e 4.5)</li> <li>✓ Co-somministrazione di inibitori della P-gp da deboli a moderati (ad es. amiodarone, verapamil, chinidina e ticagrelor; vedere paragrafo 4.5)</li> </ul> <u>Minori:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Basso peso corporeo (&lt; 50 kg) in pazienti adulti</li> </ul>
Interazioni farmacodinamiche (vedere paragrafo 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ASA e altri inibitori dell'aggregazione piastrinica come il clopidogrel</li> <li>✓ FANS</li> <li>✓ Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI)</li> <li>✓ Altri medicinali che possono compromettere l'emostasi</li> </ul>
Patologie/procedure con rischi emorragici speciali	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti</li> <li>✓ Trombocitopenia o disturbi della funzionalità delle piastrine</li> <li>✓ Biopsia recente, trauma maggiore</li> <li>✓ Endocardite batterica</li> <li>✓ Esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo</li> </ul>

Sono disponibili dati limitati in pazienti adulti di peso < 50 kg (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di dabigatran etexilato con gli inibitori della P-gp non è stato studiato in pazienti pediatrici, ma può aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

#### Precauzioni e gestione del rischio emorragico

Per la gestione delle complicanze emorragiche, vedere anche la sezione 4.9.

#### *Valutazione del rapporto beneficio/rischio*

La presenza di lesioni, condizioni, procedure e/o trattamenti farmacologici (come FANS, antiaggreganti piastrinici, SSRI e SNRI, vedere paragrafo 4.5) che aumentano significativamente il rischio di sanguinamento maggiore richiede un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio. Dabigatran etexilato deve essere somministrato solo se il beneficio supera il rischio di sanguinamento.

Sono disponibili dati clinici limitati in pazienti pediatrici con fattori di rischio, compresi i pazienti con meningite, encefalite e ascesso intracranico in atto (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti, dabigatran etexilato deve essere somministrato solo se il beneficio atteso supera il rischio di sanguinamento.

#### *Stretto controllo clinico*

Si raccomanda un'attenta osservazione clinica per rilevare eventuali segni di sanguinamento o anemia

durante tutto il periodo di trattamento, soprattutto se si associano fattori di rischio (vedere tabella 3 sopra riportata). È richiesta particolare cautela quando dabigatran etexilato viene co-somministrato con verapamil, amiodarone, chinidina o claritromicina (inibitori della P-gp) e soprattutto quando si verifichi un sanguinamento, in particolare nei pazienti con funzione renale ridotta (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda un'attenta osservazione clinica per la ricerca di segni di sanguinamento nei pazienti trattati contemporaneamente con FANS (vedere paragrafo 4.5).

#### *Interruzione dell'assunzione di dabigatran etexilato*

I pazienti che sviluppano un'insufficienza renale acuta devono sospendere l'assunzione di dabigatran etexilato (vedere anche paragrafo 4.3).

Quando si verificano sanguinamenti severi, il trattamento deve essere interrotto, si deve indagare l'origine dell'emorragia e si può prendere in considerazione l'uso dell'agente neutralizzante specifico (idarucizumab) nei pazienti adulti. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

#### *Uso di inibitori della pompa protonica*

La somministrazione di un inibitore della pompa protonica (PPI) può essere presa in considerazione per prevenire il sanguinamento gastrointestinale (GI). In caso di pazienti pediatrici è necessario seguire le raccomandazioni per gli inibitori della pompa protonica riportate nell'etichetta locale.

#### *Parametri di laboratorio relativi alla coagulazione*

Sebbene questo medicinale non richieda in generale un monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione, può essere utile la valutazione dell'effetto anticoagulante correlato a dabigatran per rilevare un'esposizione eccessivamente elevata a dabigatran in presenza di ulteriori fattori di rischio. Il tempo di trombina diluito (dTT), il tempo di coagulazione di ecarina (ECT) e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono fornire informazioni utili, ma i risultati devono essere interpretati con cautela a causa della variabilità tra i test (vedere paragrafo 5.1). Il test del rapporto internazionale normalizzato (INR) è inaffidabile nei pazienti che assumono dabigatran etexilato e sono stati segnalati aumenti falsi positivi di innalzamento dell'INR. Pertanto, i test INR non devono essere eseguiti.

La Tabella 4 mostra i valori limite di soglia dei test di coagulazione a valle che possono essere associati ad un aumento del rischio di sanguinamento in pazienti adulti. I rispettivi valori limite di soglia in pazienti pediatrici non sono noti (vedere paragrafo 5.1).

**Tabella 4: Valori limite di soglia dei test di coagulazione a valle in pazienti adulti che possono essere associati ad un aumento del rischio di sanguinamento.**

Test (valore minimo)	Soglia
dTT [ng/mL]	> 67
ECT [x volte il limite superiore della norma]	Nessun dato
aPTT [x-volte il limite superiore della norma]	> 1.3
INR	Non deve essere eseguito

#### Uso di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto

L'uso di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto può essere preso in considerazione se il paziente presenta un dTT, un ECT o un aPTT al di sotto del limite superiore della norma (ULN) secondo l'intervallo di riferimento locale.

#### Chirurgia e interventi

I pazienti in terapia con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a interventi chirurgici o a procedure invasive sono a maggior rischio di sanguinamento. Pertanto, gli interventi chirurgici possono richiedere l'interruzione temporanea di dabigatran etexilato.

Quando il trattamento viene temporaneamente interrotto a causa di interventi si raccomanda cautela ed un monitoraggio dell'attività anticoagulante. La clearance di dabigatran in pazienti con insufficienza renale può richiedere più tempo (vedere paragrafo 5.2). Questo aspetto deve essere considerato prima di qualsiasi intervento. In questi casi un test di coagulazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.1) può aiutare a determinare se l'emostasi sia ancora compromessa.

#### Intervento chirurgico o procedure d'emergenzati

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente interrotto. Quando è necessaria una rapida neutralizzazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, per i pazienti adulti è disponibile l'agente neutralizzante specifico (idarucizumab). L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

La terapia di neutralizzazione di dabigatran espone i pazienti al rischio trombotico intrinseco alla loro patologia di base. Il trattamento con dabigatran etexilato può essere ripreso 24 ore dopo la somministrazione di idarucizumab, se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

#### Interventi chirurgici o procedure subacute

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso. Se possibile, l'operazione/intervento deve essere rimandato almeno fino a 12 ore dopo l'ultima dose assunta. Se l'intervento non può essere rimandato, il rischio di sanguinamento può aumentare. Questo rischio di sanguinamento deve essere soppesato rispetto all'urgenza dell'intervento.

#### Chirurgia elettiva

Se possibile, dabigatran etexilato deve essere interrotto almeno 24 ore prima di procedure invasive o chirurgiche. Nei pazienti a più alto rischio di sanguinamento o nella chirurgia maggiore dove può essere necessaria una completa emostasi, considerare l'interruzione di dabigatran etexilato 2- 4 giorni prima dell'intervento chirurgico.

La Tabella 5 riassume le regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti adulti.

**Tabella 5: Regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per pazienti adulti.**

Funzione renale (CrCL in mL/min)	Emivita stimata (ore)	L'assunzione di dabigatran etexilato deve essere interrotta prima della chirurgia elettiva	
		Alto rischio di sanguinamento o chirurgia maggiore	Rischio standard
≥ 80	~ 13	2 giorni prima	24 ore prima
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 giorni prima	1- 2 giorni prima
≥ 30 - < 50	~ 18	4 giorni prima	2- 3 giorni prima (> 48 ore)

Le regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici sono riassunte nella Tabella 6.

**Tabella 6: Regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici.**

<b>Funzione renale (eGFR in mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Interrompere il dabigatran prima della chirurgia elettiva</b>
> 80	24 ore prima
50 - 80	2 giorni prima
< 50	Questi pazienti non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.3).

#### Anestesia spinale/anestesia epidurale/puntura lombare

Procedure come l'anestesia spinale possono richiedere una funzione emostatica completa.

Il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato in caso di punture traumatiche o ripetute e dall'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente per rilevare segni neurologici e sintomi di ematoma spinale o epidurale.

#### Fase post-operatoria

La somministrazione di dabigatran etexilato deve essere ripresa dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico non appena possibile, a condizione che la situazione clinica lo consenta e che sia stata stabilita un'emostasi adeguata.

I pazienti a rischio di sanguinamento o a rischio di sovraesposizione, in particolare quelli con funzione renale ridotta (vedere anche la tabella 3), devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### Pazienti ad alto rischio di mortalità dovuta a chirurgia e con fattori di rischio intrinseci di eventi tromboembolici

I dati di efficacia e sicurezza disponibili per dabigatran etexilato in questi pazienti sono limitati e pertanto devono essere trattati con cautela.

#### Chirurgia per frattura dell'anca

Non ci sono dati sull'uso di dabigatran etexilato in pazienti sottoposti a intervento chirurgico per frattura dell'anca. Pertanto, il trattamento non è raccomandato.

#### Compromissione epatica

Negli studi clinici principali sono stati esclusi i pazienti con enzimi epatici al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (> 2 ULN). Non c'è esperienza di trattamento per questa sottopopolazione di pazienti e pertanto l'uso di dabigatran etexilato non è raccomandato in questa popolazione. L'uso è controindicato in caso di compromissione epatica o di malattie epatiche che si prevede possano avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza (vedere paragrafo 4.3).

#### Interazione con gli induttori della P-gp

La somministrazione concomitante di induttori della P-gp dovrebbe comportare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran e deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

#### Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), compreso dabigatran etexilato, non sono raccomandati per i pazienti con una storia di trombosi e con diagnosi di sindrome antifosfolipidica. In particolare, nei pazienti con tripla positività (per il lupus anticoagulante, gli anticorpi anticardiolipina e gli anticorpi anti-beta 2- glicoproteina I), il trattamento con i DOAC può essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

## Pazienti con tumore in atto (TEV pediatrico)

Esistono dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per i pazienti pediatrici con tumore in atto.

## Popolazione pediatrica

Per alcuni pazienti pediatrici molto specifici, ad esempio pazienti con patologie dell'intestino tenue che possono influire sull'assorbimento, si deve prendere in considerazione l'uso di un anticoagulante con via di somministrazione parenterale.

### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Interazioni del trasportatore

Dabigatran etexilato è un substrato per il trasportatore di efflusso P-gp. La somministrazione concomitante di inibitori della P-gp (vedere tabella 7) dovrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.

Se non diversamente prescritto in modo specifico, è necessario un stretto controllo clinico (alla ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è co-somministrato con forti inibitori della P-gp. In combinazione con alcuni inibitori della P-gp può essere necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

**Tabella 7: Interazioni del trasportatore.**

<u>Inibitori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)</i>	
Ketoconazolo	Ketoconazolo dopo una dose orale singola di 400 mg ha aumentato i valori totali di AUC <sub>0-∞</sub> e C <sub>max</sub> di dabigatran rispettivamente di 2,38 volte e di 2,35 volte, e rispettivamente di 2,53 volte e 2,49 volte, dopo dosi multiple orali di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno.
Dronedarone	Quando dabigatran etexilato e dronedarone sono stati somministrati contestualmente, i valori totali di AUC <sub>0-∞</sub> e C <sub>max</sub> di dabigatran sono aumentati rispettivamente di circa 2,4 volte e 2,3 volte, dopo la somministrazione di dosi multiple di 400 mg di dronedarone bid, e rispettivamente di circa 2,1 volte e 1,9 volte dopo una dose singola di 400 mg.
Itraconazolo, ciclosporina	Sulla base dei risultati <i>in vitro</i> si può prevedere un effetto simile a quello di ketoconazolo.
Glecaprevir / pibrentasvir	L'uso concomitante di dabigatran etexilato con la combinazione a dose fissa degli inibitori della P-gp glecaprevir/pibrentasvir ha dimostrato di aumentare l'esposizione a dabigatran e può aumentare il rischio di sanguinamento.
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
Tacrolimus	È stato riscontrato <i>in vitro</i> che tacrolimus ha un effetto inibitorio sulla P-gp simile a quello osservato per itraconazolo e ciclosporina. Dabigatran etexilato non è stato studiato clinicamente in associazione a tacrolimus. Tuttavia, i limitati dati clinici disponibili con un altro substrato della P-gp (everolimus) suggeriscono che l'inibizione della P-gp con tacrolimus sia più debole di quella osservata con forti inibitori della P-gp.
<i>Uso concomitante che richiede cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)</i>	

Verapamil	<p>Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato co-somministrato con verapamil per via orale, la <math>C_{max}</math> e l'AUC di dabigatran sono aumentate, ma l'entità di questa variazione varia a seconda del momento della somministrazione e della formulazione di verapamil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p> <p>L'aumento massimo dell'esposizione a dabigatran è stato osservato con la prima dose di una formulazione a rilascio immediato di verapamil somministrata un'ora prima dell'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della <math>C_{max}</math> di circa 2,8 volte e dell'AUC di circa 2,5 volte). L'effetto è diminuito progressivamente con la somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato (aumento della <math>C_{max}</math> di circa 1,9 volte e dell'AUC di circa 1,7 volte) o con la somministrazione di dosi multiple di verapamil (aumento della <math>C_{max}</math> di circa 1,6 volte e dell'AUC di circa 1,5 volte).</p> <p>Non è stata osservata alcuna interazione significativa quando il verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della <math>C_{max}</math> di circa 1,1 volte e dell'AUC di circa 1,2 volte). Ciò si spiega con il completamento dell'assorbimento di dabigatran dopo 2 ore.</p>
Amiodarone	<p>Quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con una singola dose orale di 600 mg di amiodarone, l'entità e la velocità di assorbimento dell'amiodarone e del suo metabolita attivo DEA sono rimaste sostanzialmente invariate. L'AUC e la <math>C_{max}</math> di dabigatran sono aumentate di circa 1,6 volte e 1,5 volte, rispettivamente. In considerazione della lunga emivita dell'amiodarone, il potenziale per un'interazione può sussistere per settimane dopo la sospensione dell'amiodarone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p>
Chinidina	<p>Chinidina è stata somministrata in dosi di 200 mg ogni 2 ore fino a una dose totale di 1 000 mg. Dabigatran etexilato è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi, il terzo giorno con o senza chinidina. L'AUC<math>_{\tau,ss}</math> e la <math>C_{max,ss}</math> di dabigatran sono aumentate rispettivamente in media di 1,53 volte e di 1,56 volte, con la somministrazione concomitante di chinidina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p>
Claritromicina	<p>Quando claritromicina (500 mg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione a dabigatran etexilato in volontari sani, è stato osservato un aumento dell'AUC di circa 1,19 volte e della <math>C_{max}</math> di circa 1,15 volte.</p>
Ticagrelor	<p>Quando una dose singola di 75 mg di dabigatran etexilato è stata somministrata contemporaneamente a una dose di carico di 180 mg di ticagrelor, l'AUC e la <math>C_{max}</math> di dabigatran sono aumentate rispettivamente di 1,73 volte e 1,95 volte. Dopo somministrazione di dosi multiple di ticagrelor 90 mg b.i.d., l'aumento dell'esposizione a dabigatran è di 1,56 volte e 1,46 volte rispettivamente per la <math>C_{max}</math> e l'AUC.</p> <p>La somministrazione concomitante di una dose di carico di 180 mg di ticagrelor e 110 mg di dabigatran etexilato (allo stato stazionario) ha aumentato l'AUC<math>_{\tau,ss}</math> e la <math>C_{max,ss}</math> di dabigatran rispettivamente di 1,49 volte e 1,65 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Quando una dose di carico di 180 mg di ticagrelor è stata somministrata 2 ore dopo la somministrazione di 110 mg di dabigatran etexilato (allo stato stazionario), l'aumento dell'AUC<math>_{\tau,ss}</math> e della <math>C_{max,ss}</math> di dabigatran si è ridotto rispettivamente a 1,27 volte e 1,23 volte rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Questa assunzione scaglionata è la somministrazione raccomandata per l'inizio di ticagrelor con una dose di carico.</p> <p>La somministrazione concomitante di 90 mg di ticagrelor bid (dose di mantenimento) con 110 mg di dabigatran etexilato ha aumentato l'AUC<math>_{\tau,ss}</math> e la <math>C_{max,ss}</math> di dabigatran rispettivamente di 1,26 volte e di 1,29 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato.</p>

Posaconazolo	Anche posaconazolo inibisce in qualche misura la P-gp, ma non è stato studiato clinicamente. Occorre prestare attenzione quando dabigatran etexilato viene co-somministrato con posaconazolo.
<u>Induttori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante da evitare.</i>	
ad esempio, rifampicina, Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ), carbamazepina o fenitoina	Si prevede che la somministrazione concomitante determini una riduzione delle concentrazioni di dabigatran.  La pre-somministrazione dell'induttore sonda rifampicina alla dose di 600 mg una volta al giorno per 7 giorni ha ridotto il picco totale di dabigatran e l'esposizione totale rispettivamente del 65,5% e del 67%. L'effetto induttore è diminuito e l'esposizione di dabigatran si è avvicinata a quella di riferimento entro il giorno 7 dopo la cessazione del trattamento con rifampicina. Dopo altri 7 giorni non è stato osservato un ulteriore aumento della biodisponibilità.
<u>Inibitori della proteasi come ritonavir</u>	
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
ad esempio ritonavir e le sue combinazioni con altri inibitori della proteasi	Questi influiscono sulla P-gp (sia come inibitori che come induttori). Non sono stati studiati e non sono pertanto raccomandati per il trattamento concomitante con dabigatran etexilato.
<u>Substrato della P-gp</u>	
Digossina	In uno studio condotto su 24 soggetti sani, quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con digossina, non sono stati osservati cambiamenti dell'esposizione a digossina né cambiamenti clinicamente rilevanti dell'esposizione a dabigatran.

### Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

Con i seguenti trattamenti che possono aumentare il rischio di sanguinamento in caso di uso concomitante con dabigatran etexilato non c'è alcuna esperienza, o solo un'esperienza limitata: anticoagulanti come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (EBPM) e derivati dell'eparina (fondaparinux, desirudina), medicinali trombolitici e antagonisti della vitamina K, rivaroxaban o altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.3), e antiaggreganti piastrinici quali antagonisti del recettore della GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, destrano e sulfpirazone) (vedere paragrafo 4.4).

L'ENF può essere somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso oppure durante l'ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.3).

### **Tabella 8: Interazioni con anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici.**

FANS	È stato dimostrato che i FANS somministrati per l'analgesia a breve termine non sono associati a aumento del rischio di sanguinamento quando vengono somministrati insieme a dabigatran etexilato. In uno studio clinico di fase III che ha confrontato dabigatran con warfarin per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale (RE-LY), l'uso cronico di FANS ha aumentato il rischio di sanguinamento di circa il 50% sia con dabigatran etexilato che con warfarin.
------	--

Clopidogrel	In volontari sani, giovani, di sesso maschile, la somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e clopidogrel non ha determinato un ulteriore prolungamento dei tempi di sanguinamento capillare rispetto a clopidogrel in monoterapia. Inoltre, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran e le misure di coagulazione per l'effetto di dabigatran o l'inibizione dell'aggregazione piastrinica come misura dell'effetto di clopidogrel sono rimaste sostanzialmente invariate confrontando il trattamento combinato e i rispettivi monotrattamenti. Con una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran sono aumentate di circa il 30-40% (vedere paragrafo 4.4).
ASA	La co-somministrazione di ASA e 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno può aumentare il rischio di ogni tipo di sanguinamento dal 12% al 18% e al 24% con 81 mg e 325 mg di ASA, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).
EBPM	L'uso concomitante di EBPM, come enoxaparina e dabigatran etexilato, non è stato studiato in modo specifico. Dopo il passaggio da un trattamento di 3 giorni con 40 mg di enoxaparina somministrati una volta al giorno per via s.c., 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di enoxaparina l'esposizione a dabigatran è risultata leggermente inferiore rispetto a quella successiva alla somministrazione di dabigatran etexilato da solo (dose singola di 220 mg). È stata osservata una maggiore attività anti-FXa/FIIa dopo la somministrazione di dabigatran etexilato preceduta dal pre-trattamento con enoxaparina rispetto a quella dopo il trattamento con dabigatran etexilato da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto all'effetto di carry-over del trattamento con enoxaparina e che non sia clinicamente rilevante. I risultati di altri test di attività anti-coagulazione correlati a dabigatran non sono stati modificati in modo significativo dal pre-trattamento con enoxaparina.

## Altre interazioni

**Tabella 9: Altre interazioni.**

<i>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	Gli SSRI e gli SNRI hanno aumentato il rischio di sanguinamento in tutti i gruppi di trattamento di uno studio clinico di fase III di confronto tra dabigatran e warfarin per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (RE-LY).
<i>Sostanze che influenzano il pH gastrico</i>	
Pantoprazolo	Quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con pantoprazolo, si è verificata una diminuzione dell'AUC di dabigatran di circa il 30%. Pantoprazolo e altri inibitori della pompa protonica (IPP) sono stati co-somministrati con dabigatran etexilato negli studi clinici e il trattamento concomitante con IPP non sembra ridurre l'efficacia di dabigatran etexilato.
Ranitidina	La somministrazione di ranitidina insieme a dabigatran etexilato non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'assorbimento di dabigatran.

## Interazioni legate al profilo metabolico di dabigatran etexilato e dabigatran

Dabigatran etexilato e dabigatran non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi del citocromo P450 umano. Pertanto, con dabigatran non si prevedono interazioni tra medicinali correlate a tale sistema.

## Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza durante il trattamento con dabigatran etexilato.

### Gravidanza

I dati relative all'uso di dabigatran etexilato nelle donne in gravidanza sono limitati. Studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Dabigatran etexilato non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

### Allattamento

Non esistono dati clinici sull'effetto di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con dabigatran etexilato.

### Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo.

Negli studi condotti sugli animali è stato osservato un effetto sulla fertilità femminile sotto forma di una diminuzione degli impianti e un aumento di perdite pre-impianto ad una dose di 70 mg/kg (che rappresenta un'esposizione plasmatica 5 volte superiore rispetto a quella dei pazienti). Non sono stati osservati altri effetti sulla fertilità femminile. Non è stata riscontrata alcuna influenza sulla fertilità maschile. A dosi tossiche per le madri (che rappresentano un'esposizione plasmatica da 5 a 10 volte superiore rispetto a quella dei pazienti), nei ratti e nei conigli è stata osservata una diminuzione del peso corporeo del feto e della vitalità embriofetale, nonché un aumento delle modificazioni fetali. Nello studio pre e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per le madri (una dose corrispondente ad un'esposizione plasmatica 4 volte superiore a quella osservata nei pazienti).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Dabigatran etexilato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Dabigatran etexilato è stato valutato in studi clinici complessivamente su circa 64 000 pazienti; di questi circa 35 000 sono stati trattati con dabigatran etexilato.

In studi di prevenzione di TEV con braccio di controllo attivo 6 684 pazienti sono stati trattati con 150 mg o 220 mg di dabigatran etexilato al giorno.

Gli eventi più comunemente riportati sono i sanguinamenti, che si verificano in circa il 14% dei pazienti; la frequenza di sanguinamenti maggiori (compresi quelli nel sito della ferita) è inferiore al 2%.

Sebbene la frequenza sia rara negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori

o severi che, indipendentemente dalla loro localizzazione, possono portare a esiti invalidanti, pericolosi per la vita o addirittura fatali.

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La Tabella 10 mostra le reazioni avverse ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 10: Reazioni avverse.**

<b>SOC / Termine preferito</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Emoglobina diminuita	Comune
Anemia	Non comune
Ematocrito diminuito	Non comune
Trombocitopenia	Raro
Neutropenia	Non nota
Agranulocitosi	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Ipersensibilità ai farmaci	Non comune
Reazione anafilattica	Raro
Angioedema	Raro
Orticaria	Raro
Eruzione cutanea	Raro
Prurito	Raro
Broncospasmo	Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Emorragia intracranica	Raro
<b>Patologie vascolari</b>	
Ematoma	Non comune
Emorragia della ferita	Non comune
Emorragia	Raro
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Epistassi	Non comune
Emottisi	Raro
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Emorragia gastrointestinale	Non comune
Emorragia rettale	Non comune
Emorragia delle emorroidi	Non comune
Diarrea	Non comune
Nausea	Non comune
Vomito	Non comune
Ulcera gastrointestinale, compresa ulcera esofagea ulcera	Raro
Gastroesofagite	Raro
Malattia da reflusso gastroesofageo	Raro
Dolore addominale	Raro
Dispepsia	Raro
Disfagia	Raro
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Funzione epatica anormale/Prova di funzionalità epatologica anormale	Comune
Alanina aminotransferasi aumentata	Non comune

Aspartato aminotransferasi aumentata	Non comune
Enzima epatico aumentato	Non comune
Iperbilirubinemia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia cutanea	Non comune
Alopecia	Non
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emartrosi	Non comune
Patologie renali e urinarie	
Emorragia genitourinaria, compresa ematuria	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia in sede di iniezione	Raro
Emorragia in sede di catetere	Raro
Perdita ematica	Raro
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Emorragia traumatica	Non comune
Ematoma post-procedurale	Non comune
Emorragia post-procedurale	Non comune
Secrezione post-procedurale	Non comune
Secrezione della ferita	Non comune
Emorragia in sede di incisione	Raro
Anemia postoperatoria	Raro
Procedure mediche e chirurgiche	
Drenaggio di ferita	Raro
Drenaggio post-procedurale	Raro

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Sanguinamenti*

A causa della modalità d'azione farmacologica, l'uso di dabigatran etexilato può essere associato a un aumento del rischio di sanguinamento occulto o palese in qualsiasi tessuto o organo. I segni, i sintomi e la gravità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'estensione del sanguinamento e/o dell'anemia. Negli studi clinici sono stati osservati sanguinamenti delle mucose (ad esempio gastrointestinali e genitourinari) più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con dabigatran etexilato rispetto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre ad un'adeguato monitoraggio clinico, i test di laboratorio per l'emoglobina/ematocrito sono utili per rilevare i sanguinamenti occulti. Il rischio di sanguinamenti può essere aumentato in alcuni gruppi di pazienti, ad esempio quelli con compromissione renale moderata e/o in trattamento concomitante con medicinali che influiscono sull'emostasi o con forti inibitori della P-gp (vedere paragrafo 4.4 Rischio emorragico). Le complicazioni emorragiche possono presentarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiore di origine non nota, dispnea e shock di origine non nota.

Per dabigatran etexilato sono state segnalate complicazioni emorragiche note, come la sindrome compartimentale e l'insufficienza renale acuta dovuta all'ipoperfusione e alla nefropatia legata agli anticoagulanti in pazienti con fattori di rischio predisponenti. Pertanto, la possibilità di emorragia deve essere presa in considerazione nella valutazione della condizione di qualsiasi paziente trattato con anticoagulanti. Per i pazienti adulti, in caso di sanguinamento incontrollabile, è disponibile un agente neutralizzante specifico per dabigatran, idarucizumab (vedere paragrafo 4.9).

La tabella 11 mostra il numero (%) di pazienti in cui si è verificata la reazione avversa sanguinamento durante il periodo di trattamento nell'indicazione prevenzione primaria di TEV dopo chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio nei due studi clinici principali, in base alla dose.

**Tabella 11: Numero (%) di pazienti in cui si è verificata la reazione avversa sanguinamento.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg N (%)</b>	<b>Dabigatran etexilato 220 mg N (%)</b>	<b>Enoxaparina N (%)</b>
Trattati	1 866(100,0)	1 825(100,0)	1 848(100,0)
Sanguinamento maggiore	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Qualsiasi sanguinamento	258(13,8)	251(13,8)	247(13,4)

### Agranulocitosi e neutropenia

Agranulocitosi e neutropenia sono state segnalate molto raramente durante l'uso successivo all'approvazione di dabigatran etexilato. Poiché le reazioni avverse sono segnalate nell'ambito della sorveglianza post-marketing in una popolazione di dimensioni incerte, non è possibile determinarne in modo affidabile la frequenza. Il tasso di segnalazione è stato stimato in 7 eventi per 1 milione di anni-paziente per l'agranulocitosi e in 5 eventi per 1 milione di anni-paziente per la neutropenia.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza di dabigatran etexilato nel trattamento di TEV e nella prevenzione di TEV ricorrente in pazienti pediatrici è stata studiata in due studi di fase III (DIVERSITY e 1160.108). In totale, 328 pazienti pediatrici sono stati trattati con dabigatran etexilato. I pazienti hanno ricevuto dosi adattate all'età e al peso di una formulazione di dabigatran etexilato adatta all'età.

Nel complesso, il profilo di sicurezza nei bambini dovrebbe essere lo stesso degli adulti.

In totale, il 26% dei pazienti pediatrici trattati con dabigatran etexilato per TEV e per la prevenzione di TEV ricorrente ha manifestato reazioni avverse.

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La Tabella 12 mostra le reazioni avverse identificate negli studi sul trattamento di TEV e sulla prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici. Sono ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota ((la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 12: Reazioni avverse.**

	<b>Frequenza</b>
<b>SOC / Termine preferito.</b>	<b>Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Anemia	Comune
Emoglobina diminuita	Non comune
Trombocitopenia	Comune
Ematocrito diminuito	Non comune
Neutropenia	Non comune
Agranulocitosi	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Ipersensibilità ai farmaci	Non comune
Eruzione cutanea	Comune
Prurito	Non comune

Reazione anafilattica	Non nota
Angioedema	Non nota
Orticaria	Comune
Broncospasmo	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Non comune
Patologie vascolari	
Ematoma	Comune
Emorragia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Comune
Emottisi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Emorragia gastrointestinale	Non comune
Dolore addominale	Non comune
Diarrea	Comune
Dispepsia	Comune
Nausea	Comune
Emorragia rettale	Non comune
Emorragia delle emorroidi	Non nota
Ulcera gastrointestinale, compresa ulcera esofagea	Non nota
Gastroesofagite	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Vomito	Comune
Disfagia	Non comune
Patologie epatobiliari	
Funzionalità epatica anormale/ Prova di funzionalità epatica anormale	Non nota
Alanina aminotransferasi aumentata	Non comune
Aspartato aminotransferasi aumentata	Non comune
Enzima epatico aumentato	Comune
Iperbilirubinemia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia cutanea	Non comune
Alopecia	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emartrosi	Non nota
Patologie renali e urinarie	
Emorragia genitourinaria, compresa ematuria	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	

Emorragia in sede di iniezione	Non nota
Emorragia in sede di catetere	Non nota
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Emorragia traumatica	Non comune
Emorragia in sede di incisione	Non nota

### Sanguinamenti

Nei due studi di fase III nell'indicazione trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente in pazienti pediatrici, un totale di 7 pazienti (2,1%) ha avuto un evento di sanguinamento maggiore, 5 pazienti (1,5%) un evento di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante e 75 pazienti (22,9%) un evento di sanguinamento minore. La frequenza dei sanguinamenti è stata complessivamente maggiore nella fascia di età più alta (da 12 a < 18 anni: 28,6%) rispetto alle fasce di età più basse (dalla nascita a < 2 anni: 23,3%; da 2 a < 12 anni: 16,2%). I sanguinamenti maggiori o severi, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, pericolosi per la vita o addirittura fatali.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema di segnalazione riportato nell'allegato V**

## **4.9 Sovradosaggio**

Dosi di dabigatran etexilato superiori a quelle raccomandate espongono il paziente a un maggior rischio di sanguinamento.

In caso di sospetto sovradosaggio, i test di coagulazione possono aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Un test quantitativo del dTT calibrato o misurazioni ripetitive del dTT consentono di prevedere il momento in cui saranno raggiunti determinati livelli di dabigatran (vedere paragrafo 5.1), anche nel caso in cui siano state avviate misure aggiuntive, ad esempio la dialisi.

Un'eccessiva attività anticoagulante può richiedere l'interruzione del trattamento con dabigatran etexilato. Poiché dabigatran viene escreto prevalentemente per via renale, è necessario mantenere una diuresi adeguata. Poiché il legame con le proteine è basso, dabigatran può essere dializzato; l'esperienza clinica che dimostri l'utilità di questo approccio negli studi clinici è limitata (vedere paragrafo 5.2).

### Gestione delle complicanze emorragiche

In caso di complicazioni emorragiche, il trattamento con dabigatran etexilato deve essere interrotto e deve essere indagata la causa del sanguinamento. A seconda della situazione clinica, deve essere intrapreso un trattamento di supporto appropriato, come l'emostasi chirurgica e il ripristino del volume di sangue, a discrezione del medico prescrittore.

Per i pazienti adulti che necessitano di una rapida neutralizzazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran è disponibile un agente neutralizzante specifico (idarucizumab) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di dabigatran. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4).

Possono essere presi in considerazione i concentrati di fattori della coagulazione (attivati o non attivati) o

il Fattore VIIa ricombinante. Esistono alcune prove sperimentali a sostegno del ruolo di questi medicinali nel contrastare l'effetto anticoagulante di dabigatran, ma i dati sulla loro utilità in ambito clinico e anche sul possibile rischio di tromboembolismo da rebound sono molto limitati. I test di coagulazione possono diventare inaffidabili dopo la somministrazione di concentrati di fattori di coagulazione indicati. Occorre prestare cautela nell'interpretazione di questi test. La somministrazione di concentrati piastrinici deve essere presa in considerazione anche nei casi in cui sia presente trombocitopenia o siano stati utilizzati medicinali antiaggreganti piastrinici a lunga durata d'azione. Tutti i trattamenti sintomatici devono essere somministrati secondo il giudizio del medico.

A seconda della disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si dovrebbe prendere in considerazione l'opportunità di consultare un esperto di coagulazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori diretti della trombina, codice ATC: B01AE07.

#### Meccanismo d'azione

Dabigatran etexilato è un profarmaco di piccole dimensioni molecolari che non esercita alcuna attività farmacologica. Dopo la somministrazione orale, dabigatran etexilato viene rapidamente assorbito e convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi nel plasma e nel fegato. Dabigatran è un potente inibitore diretto, competitivo, reversibile della trombina ed è il principio attivo principale che si ritrova nel plasma.

Poiché la trombina (serina proteasi) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione del trombo. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata alla fibrina e l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina.

#### Effetti farmacodinamici

Studi *in vivo* ed *ex vivo* su animali hanno dimostrato l'efficacia antitrombotica e l'attività anticoagulante di dabigatran dopo somministrazione endovenosa e di dabigatran etexilato dopo somministrazione orale in vari modelli animali di trombosi.

Esiste una chiara correlazione tra la concentrazione plasmatica di dabigatran e l'entità dell'effetto anticoagulante sulla base dei dati degli studi di fase II. Dabigatran prolunga il tempo di trombina (TT), ECT e aPTT.

Il Tempo di Trombina diluito (dTT), test quantitativo, calibrato, fornisce una stima della concentrazione plasmatica di dabigatran che può essere confrontata con le concentrazioni plasmatiche di dabigatran previste. Quando il test dTT calibrato fornisce un risultato di concentrazione plasmatica di dabigatran pari o inferiore al limite di quantificazione, si deve prendere in considerazione un ulteriore test di coagulazione come TT, ECT o aPTT.

L'ECT può fornire una misura diretta dell'attività degli inibitori diretti della trombina.

Il test aPTT è ampiamente disponibile e fornisce un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'effetto anticoagulante ottenuto con dabigatran. Tuttavia, il test aPTT ha una sensibilità limitata e non è adatto per una quantificazione precisa dell'effetto anticoagulante, soprattutto ad alte concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Sebbene valori elevati di aPTT debbano essere interpretati con cautela, un valore elevato di aPTT indica che il paziente è anticoagulato.

In generale, si può ritenere che queste misure dell'attività anticoagulante possano riflettere i livelli di dabigatran e possano fornire indicazioni per la valutazione del rischio di sanguinamento, vale a dire che il superamento del 90° percentile dei livelli al tempo di valle di dabigatran o di un test di coagulazione come l'aPTT misurato al tempo di valle (per i valori soglia di aPTT vedere paragrafo 4.4, tabella 4) sono considerati associati a un aumento del rischio di sanguinamento.

### *Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica*

Allo stato stazionario (dopo 3 giorni) la media geometrica della concentrazione plasmatica di picco di dabigatran, misurata circa 2 ore dopo la somministrazione di 220 mg di dabigatran etexilato, è stata di 70,8 ng/mL, con un intervallo di 35,2- 162 ng/mL (25<sup>th</sup> - 75<sup>o</sup> percentile). La media geometrica della concentrazione di valle di dabigatran, misurata alla fine dell'intervallo di dosaggio (cioè 24 ore dopo la somministrazione di 220 mg di dabigatran), era in media di 22,0 ng/mL, con un intervallo di 13,0- 35,7 ng/mL (25<sup>th</sup> - 75<sup>o</sup> percentile).

In uno studio dedicato esclusivamente a pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina, CrCL 30- 50 mL/min) trattati con dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno, la media geometrica della concentrazione di valle di dabigatran, misurata alla fine dell'intervallo di dosaggio, era in media di 47,5 ng/mL, con un intervallo di 29,6- 72,2 ng/mL (25<sup>o</sup> - 75<sup>o</sup> percentile).

Nei pazienti trattati per la prevenzione di TEV dopo chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio con 220 mg di dabigatran etexilato una volta al giorno,

- Il 90° percentile delle concentrazioni plasmatiche di valle di dabigatran (20- 28 ore dopo la dose precedente), era di 67 ng/mL (vedere paragrafi 4.4 e 4.9),
- Il 90° percentile di aPTT al tempo di valle (20- 28 ore dopo la dose precedente) era di 51 secondi, pari a 1,3 volte il limite superiore della norma.

L'ECT non è stato misurato nei pazienti trattati per la prevenzione di TEV dopo chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio con 220 mg di dabigatran etexilato una volta al giorno.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Origine etnica*

Non sono state osservate differenze etniche clinicamente rilevanti tra i pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi.

### Studi clinici nella profilassi di TEV a seguito di chirurgia maggiore di sostituzione di articolazione

In 2 ampi studi randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco, di conferma della dose, i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica elettiva maggiore (uno per intervento di sostituzione del ginocchio e l'altro per intervento di sostituzione dell'anca) sono stati trattati con 75 mg o 110 mg di dabigatran etexilato entro 1-4 ore dall'intervento chirurgico, seguiti da 150 mg o 220 mg una volta al giorno, una volta assicurata l'emostasi, oppure enoxaparina 40 mg il giorno prima dell'intervento e successivamente tutti i giorni.

Nello studio RE-MODEL (sostituzione del ginocchio) la durata del trattamento è stata di 6-10 giorni e nello studio RE-NOVATE (sostituzione dell'anca) di 28-35 giorni. Sono stati trattati rispettivamente un totale di 2 076 (ginocchio) e 3 494 (anca) pazienti.

Il composito di tutti gli episodi di TEV (compresa l'embolia polmonare (EP), trombosi venosa profonda (TVP) prossimale e distale, sia sintomatica che asintomatica rilevata dalla venografia di routine) e la mortalità per tutte le cause costituivano l'endpoint primario di entrambi gli studi. Il composito degli episodi di TEV maggiore (compresi EP e TVP prossimale, sia sintomatica che asintomatica rilevata dalla venografia di routine) e la mortalità correlata al TEV costituivano un endpoint secondario considerato di maggiore rilevanza clinica.

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato che l'effetto antitrombotico di 220 mg e 150 mg di dabigatran etexilato è statisticamente non inferiore a quello dell'enoxaparina sugli episodi di TEV totale e sulla mortalità per tutte le cause. La stima puntuale dell'incidenza di episodi maggiori di TEV e di mortalità correlata a TEV per la dose da 150 mg era leggermente peggiore rispetto all'enoxaparina (tabella 13). Risultati migliori si sono avuti con la dose da 220 mg, dove la stima puntuale degli episodi maggiori di TEV è risultata leggermente migliore rispetto all'enoxaparina (tabella 13).

Gli studi clinici sono stati condotti su una popolazione di pazienti di età media superiore a 65 anni.

Negli studi clinici di fase 3 non sono state riscontrate differenze tra uomini e donne per quanto riguarda i dati di efficacia e sicurezza.

Nella popolazione di pazienti che ha partecipato agli studi RE-MODEL e RE-NOVATE (5 539 pazienti trattati), il 51% soffriva di ipertensione concomitante, il 9% di diabete concomitante, il 9% di coronaropatia concomitante e il 20% aveva una storia di insufficienza venosa. Nessuna di queste patologie ha mostrato un impatto sugli effetti di dabigatran sulla prevenzione del TEV o sulla frequenza di sanguinamento.

I dati relativi all'endpoint TEV maggiore e mortalità correlata a TEV erano omogenei rispetto all'endpoint primario di efficacia e sono riportati nella tabella 13.

I dati relativi all'endpoint TEV totale e mortalità per tutte le cause sono riportati nella tabella 14.

I dati relativi agli endpoint di sanguinamenti giudicati maggiori sono riportati nella tabella 15.

**Tabella 13: Analisi di TEV maggiore e della mortalità correlata al TEV durante il periodo di trattamento negli studi di chirurgia ortopedica RE-MODEL e RE-NOVATE.**

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg	Dabigatran etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	909	888	917
Incidenza (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Rapporto di rischio rispetto a enoxaparina	0,78	1,09	
IC 95%	0.48-1.27	0.70-1.70	
RE-MODEL (ginocchio)			
N	506	527	511
Incidenza (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Rapporto di rischio rispetto a enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95%	0.36-1.47	0.58-2.01	

**Tabella 14: Analisi di TEV totale e della mortalità per tutte le cause durante il periodo di trattamento negli studi di chirurgia ortopedica RE-NOVATE e RE-MODEL.**

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg	Dabigatran etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	880	874	897
Incidenza (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Rapporto di rischio rispetto a enoxaparina	0,9	1,28	
IC 95%	(0,63 - 1.29)	(0,93 - 1.78)	
RE-MODEL (ginocchio)			
N	503	526	512
Incidenza (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Rapporto di rischio rispetto a enoxaparina	0,97	1,07	
IC 95%	(0.82-1.13)	(0.92-1.25)	

**Tabella 15: Eventi di emorragia maggiore per trattamento nei singoli studi RE-MODEL e RE-**

## NOVATE.

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg	Dabigatran etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
Pazienti trattati N	1 146	1 163	1 154
Numero di MBE N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ginocchio)			
Pazienti trattati N	679	703	694
Numero di MBE N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

### *Studi clinici per la prevenzione del tromboembolismo nei pazienti portatori di protesi valvolari cardiache*

Uno studio di fase II ha valutato dabigatran etexilato e warfarin in un totale di 252 pazienti che sono stati sottoposti in parte a un recente intervento di impianto chirurgico di valvola meccanica (cioè entro l'attuale degenza ospedaliera) e in parte a impianto chirurgico di valvola meccanica da più di tre mesi. Sono stati osservati più eventi tromboembolici (principalmente ictus e trombosi sintomatica/asintomatica della valvola protesica) e più eventi di sanguinamento con dabigatran etexilato rispetto a warfarin. Nei pazienti dell'immediato post-operatorio, i sanguinamenti maggiori si sono manifestati prevalentemente come versamenti pericardici emorragici, in particolare nei pazienti che hanno iniziato dabigatran etexilato precocemente (cioè al 3° giorno) dopo l'intervento chirurgico di impianto della protesi valvolare cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

### Popolazione pediatrica

#### *Studi clinici nella profilassi di TEV a seguito di chirurgia maggiore di sostituzione di articolazione*

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con dabigatran etexilato in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'indicazione prevenzione primaria di episodi di TEV in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### *Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici*

Lo studio DIVERSITY è stato condotto per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di dabigatran etexilato rispetto alla terapia (standard of care, SOC) nel trattamento di TEV in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età. Lo studio è stato disegnato come uno studio in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli, di non-inferiorità. I pazienti arruolati sono stati randomizzati secondo uno schema 2:1 a ricevere una formulazione appropriata per l'età (capsule, granuli rivestiti o soluzione orale) di dabigatran etexilato (dosi aggiustate in base all'età e al peso) o la SOC, costituita da eparine a basso peso molecolare (EBPM) o antagonisti della vitamina K (AVK) o fondaparinux (1 paziente di 12 anni di età). L'endpoint primario era un endpoint composito di pazienti con risoluzione completa del trombo, assenza di TEV ricorrente e di mortalità correlata a TEV. I criteri di esclusione includevano meningite attiva, encefalite e ascesso intracranico.

In totale, sono stati randomizzati 267 pazienti. Di questi, 176 pazienti sono stati trattati con dabigatran etexilato e 90 pazienti in accord alla SOC (1 paziente randomizzato non è stato trattato). Centosessantotto pazienti avevano da 12 a meno di 18 anni di età, 64 pazienti da 2 a meno di 12 anni di età e 35 pazienti avevano meno di 2 anni di età.

Dei 267 pazienti randomizzati, 81 pazienti (45,8%) nel gruppo dabigatran etexilato e 38 pazienti (42,2%) nel gruppo che ha ricevuto la SOC hanno soddisfatto i criteri per l'endpoint primario composito (risoluzione completa del trombo, assenza di TEV ricorrente e assenza di TEV correlato alla mortalità). La differenza di tasso corrispondente ha dimostrato la non inferiorità di dabigatran etexilato rispetto alla SOC. In generale, sono stati osservati risultati coerenti anche in tutti i sottogruppi: non sono state riscontrate differenze significative nell'effetto del trattamento tra i sottogruppi in base all'età, al sesso, alla provenienza geografica e alla presenza di determinati fattori di rischio. Per i 3 diversi strati di età, le percentuali di

pazienti che hanno soddisfatto l'endpoint primario di efficacia nei gruppi dabigatran etexilato e SOC sono state rispettivamente 13/22 (59,1%) e 7/13 (53,8%) per i pazienti di età compresa tra la nascita e < 2 anni, 21/43 (48,8%) e 12/21 (57,1%) per i pazienti di età compresa tra i 2 e < 12 anni, e 47/112 (42,0%) e 19/56 (33,9%) per i pazienti di età compresa tra i 12 e < 18 anni.

Sanguinamenti maggiori accertatisono stati riportati in 4 pazienti (2,3%) nel gruppo trattato con dabigatran etexilato e in 2 pazienti (2,2%) nel gruppo trattato con la SOC. Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa del tempo trascorso al primo evento di sanguinamento maggiore. Trentotto pazienti (21,6%) nel braccio trattato con dabigatran etexilato e 22 pazienti (24,4%) nel braccio trattato con la SOC hanno avuto un qualsiasi sanguinamento accertato, la maggior parte dei quali classificati come minori. L'endpoint combinato di sanguinamento maggiore (ESM) o sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante (CRNM) (durante il trattamento) è stato riportato per 6 (3,4%) pazienti nel gruppo trattato con dabigatran etexilato e 3 (3,3%) pazienti nel gruppo trattato con la SOC.

È stato condotto uno studio di sicurezza prospettico di coorte in aperto, a braccio singolo, multicentrico, di fase III (1160.108) per valutare la sicurezza di dabigatran etexilato nella prevenzione del TEV ricorrente in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni. I pazienti che necessitavano di un'ulteriore anticoagulazione a causa della presenza di un fattore di rischio clinico dopo il completamento del trattamento iniziale per TEV confermato (da almeno 3 mesi) o dopo il completamento dello studio DIVERSITY potevano essere inclusi nello studio. I pazienti idonei hanno ricevuto dosi aggiustate in base all'età e al peso di una formulazione appropriata per l'età (capsule, granuli rivestiti o soluzione orale) di dabigatran etexilato fino alla risoluzione del fattore di rischio clinico o fino a un massimo di 12 mesi. Gli endpoint primari dello studio comprendevano la recidiva di TEV, sanguinamenti maggiori e minori e la mortalità (complessiva e correlata a eventi trombotici o tromboembolici) a 6 e 12 mesi. Gli eventi di outcome sono stati valutati da un comitato di valutazione indipendente in cieco.

Complessivamente, 214 pazienti sono entrati nello studio; tra questi, 162 pazienti nella fascia di età 1 (da 12 a meno di 18 anni), 43 pazienti nella fascia di età 2 (da 2 a meno di 12 anni) e 9 pazienti nella fascia di età 3 (dalla nascita a meno di 2 anni). Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) hanno avuto un episodio di TEV ricorrente confermato entro i primi 12 mesi dall'inizio del trattamento. Durante il periodo di trattamento, 48 pazienti (22,5%) hanno avuto sanguinamenti confermati nei primi 12 mesi. La maggior parte dei sanguinamenti è stata di lieve entità. In 3 pazienti (1,4%), si è verificato un sanguinamento maggiore confermato entro i primi 12 mesi. In 3 pazienti (1,4%), nei primi 12 mesi è stato segnalato un sanguinamento CRNM confermato. Non si sono verificati decessi in corso di trattamento. Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) hanno sviluppato una sindrome post-trombotica (PTS) o hanno avuto un peggioramento della PTS nei primi 12 mesi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, dabigatran etexilato viene rapidamente e completamente convertito in dabigatran, che è la forma attiva nel plasma. La scissione del profarmaco dabigatran etexilato per idrolisi catalizzata da esterasi al principio attivo dabigatran è la reazione metabolica predominante. La biodisponibilità assoluta di dabigatran dopo la somministrazione orale di dabigatran etexilato è stata di circa il 6,5%. Dopo la somministrazione orale di dabigatran etexilato in volontari sani, il profilo farmacocinetico di dabigatran nel plasma è caratterizzato da un rapido aumento delle concentrazioni plasmatiche con  $C_{max}$  raggiunta entro 0,5-2,0 ore dalla somministrazione.

### Assorbimento

Uno studio che ha valutato l'assorbimento post-operatorio di dabigatran etexilato, 1-3 ore dopo l'intervento chirurgico, ha dimostrato un assorbimento relativamente lento rispetto a quello riscontrato nei volontari sani, mostrando un profilo concentrazione plasmatica-tempo regolare senza elevati picchi di concentrazione plasmatica. Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte a 6 ore dalla somministrazione nel periodo postoperatorio a causa di fattori quali anestesia, paresi gastrointestinale ed effetti chirurgici, indipendentemente dalla formulazione orale del medicinale. In un ulteriore studio è stato dimostrato che un assorbimento lento e ritardato è solitamente presente solo il giorno dell'intervento. Nei giorni successivi l'assorbimento di dabigatran è rapido, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 2 ore dopo la somministrazione del medicinale.

Il cibo non influisce sulla biodisponibilità di dabigatran etexilato, ma ritarda di 2 ore il tempo di raggiungimento del picco delle concentrazioni plasmatiche.

La  $C_{max}$  e l'AUC erano proporzionali alla dose.

Quando i pellet vengono assunti senza l'involucro della capsula di idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), la biodisponibilità orale può aumentare del 75% dopo una singola dose e del 37% allo stato stazionario rispetto alla formulazione di riferimento in capsule. Pertanto, l'integrità delle capsule HPMC deve essere sempre preservata nell'uso clinico per evitare un aumento involontario della biodisponibilità di dabigatran etexilato (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

È stato osservato un basso legame (34-35%), indipendente dalla concentrazione, di dabigatran alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione di dabigatran pari a 60- 70 L superava il volume dell'acqua corporea totale, indicando una moderata distribuzione tissutale di dabigatran.

### Biotrasformazione

Il metabolismo e l'escrezione di dabigatran sono stati studiati dopo la somministrazione di una singola dose endovenosa di dabigatran radiomarcato in soggetti sani di sesso maschile. Dopo una dose endovenosa, la radioattività derivata da dabigatran è stata eliminata principalmente nelle urine (85%). L'escrezione fecale ha rappresentato il 6% della dose somministrata. Il recupero della radioattività totale variava dall'88- al 94% della dose somministrata entro 168 ore dalla somministrazione.

Dabigatran è soggetto a coniugazione formando acilglucuronidi farmacologicamente attivi. Esistono quattro isomeri posizionali, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronide, ciascuno dei quali rappresenta meno del 10% del totale di dabigatran nel plasma. Tracce di altri metaboliti sono rilevabili solo con metodi analitici altamente sensibili. Dabigatran viene eliminato principalmente in forma immodificata nelle urine, a una velocità di circa 100 mL/min corrispondente alla velocità di filtrazione glomerulare.

### Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di dabigatran hanno mostrato un declino bi-esponenziale con un'emivita terminale media di 11 ore in soggetti anziani sani. Dopo dosi multiple è stata osservata un'emivita terminale di circa 12- 14 ore. L'emivita era indipendente dalla dose. L'emivita è prolungata in caso di compromissione della funzione renale, come indicato nella tabella 16.

### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza renale*

Negli studi di fase I l'esposizione (AUC) a dabigatran dopo la somministrazione orale di dabigatran etexilato è circa 2,7 volte superiore nei volontari adulti con insufficienza renale moderata (CrCL tra 30 e 50 mL/min) rispetto a quelli senza insufficienza renale.

In un ristretto numero di volontari adulti con grave insufficienza renale (CrCL 10- 30 mL/min), l'esposizione (AUC) a dabigatran è stata circa 6 volte superiore e l'emivita circa 2 volte più lunga di quella osservata in una popolazione senza insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

**Tabella 16: Emivita di dabigatran totale in soggetti sani ed in soggetti con funzionalità renale compromessa.**

<b>Velocità di filtrazione glomerulare (CrCL<sub>s</sub>) [mL/min]</b>	<b>Emivita gMedia (gCV%; intervallo) [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)
------	-------------------------

Inoltre, l'esposizione a dabigatran (al tempo di valle e al picco) è stata valutata in uno studio farmacocinetico prospettico in aperto randomizzato su pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con compromissione renale severa (definita come clearance della creatinina [CrCl] pari a 15- 30 mL/min) che assumevano dabigatran etexilato 75 mg due volte al giorno. Questo regime posologico ha determinato una media geometrica della concentrazione di valle di 155 ng/ml (gCV pari al 76,9%), misurata immediatamente prima della somministrazione della dose successiva e una media geometrica della concentrazione di picco di 202 ng/ml (gCV pari al 70,6%) misurata due ore dopo la somministrazione dell'ultima dose.

La clearance di dabigatran mediante emodialisi è stata studiata in 7 pazienti adulti con insufficienza renale cronica allo stadio terminale (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) senza fibrillazione atriale. La dialisi è stata condotta ad una velocità di flusso di dialisato di 700 mL/min, per una durata di quattro ore e ad una velocità di flusso ematico di 200 mL/min o 350- 390 mL/min. Ciò ha comportato una rimozione rispettivamente del 50-60% delle concentrazioni di dabigatran. La quantità di sostanza eliminata dalla dialisi è proporzionale alla velocità del flusso sanguigno fino a una velocità di 300 mL/min. L'attività anticoagulante di dabigatran è diminuita con il diminuire delle concentrazioni plasmatiche e la relazione PK/PD non è stata influenzata dalla procedura.

#### *Pazienti anziani*

Studi specifici di farmacocinetica di fase I su soggetti anziani hanno mostrato un aumento del 40-60% dell'AUC e di oltre il 25% della  $C_{max}$  rispetto ai soggetti giovani.

L'effetto dell'età sull'esposizione a dabigatran è stato confermato nello studio RE-LY con una concentrazione di valle superiore di circa il 31% per i soggetti di età  $\geq 75$  anni e con una concentrazione di valle inferiore di circa il 22% per i soggetti di età  $< 65$  anni rispetto ai soggetti di età compresa tra 65 e 75 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Non è stata osservata alcuna variazione nell'esposizione a dabigatran in 12 soggetti adulti con insufficienza epatica moderata (Child Pugh B) rispetto a 12 soggetti di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Peso corporeo*

Le concentrazioni di dabigatran al tempo di valle sono risultate inferiori di circa il 20% nei pazienti adulti con peso corporeo  $> 100$  kg rispetto ai pazienti con peso corporeo compreso tra 50 e 100 kg. La maggior parte (80,8%) dei soggetti apparteneva alla categoria  $\geq 50$  kg e  $< 100$  kg, senza chiara differenza rilevabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Sono disponibili dati clinici limitati in pazienti adulti di peso  $< 50$  kg.

#### *Genere*

L'esposizione al principio attivo negli studi di prevenzione primaria degli episodi di TEV è stata superiore di circa il 40-50% nelle pazienti di sesso femminile e non si raccomanda alcun aggiustamento della dose.

#### *Origine etnica*

Non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti tra i pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi per quanto riguarda la farmacocinetica e la farmacodinamica di dabigatran.

#### *Popolazione pediatrica*

La somministrazione orale di dabigatran etexilato secondo l'algoritmo di dosaggio definito dal protocollo ha determinato un'esposizione all'interno dell'intervallo osservato negli adulti con

TVP/EP. Sulla base dell'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica degli studi DIVERSITY e 1160.108, le medie geometriche delle esposizioni al tempo di valle osservate sono state di 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL e 99,1 ng/mL rispettivamente in pazienti pediatrici con TEV da 0 a < 2 anni, da 2 a < 12 anni e da 12 a < 18 anni.

#### Interazioni farmacocinetiche

Gli studi di interazione *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione o induzione dei principali isoenzimi del citocromo P450. Ciò è stato confermato da studi *in vivo* effettuati su volontari sani, che non hanno evidenziato alcuna interazione tra questo trattamento ed i seguenti principi attivi: atorvastatina (CYP3A4), digossina (interazione con il trasportatore P-gp) e diclofenac (CYP2C9).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli effetti osservati negli studi di tossicità a dose ripetuta erano dovuti all'effetto farmacodinamico amplificato di dabigatran.

È stato osservato un effetto sulla fertilità femminile sotto forma di una diminuzione degli impianti e di un aumento della perdita pre-impianto a dosi di 70 mg/kg (5 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti). A dosi tossiche per le madri (da 5 a 10 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti), nei ratti e nei conigli sono state osservate una diminuzione del peso corporeo e della possibilità di sopravvivenza fetale con un aumento delle variazioni fetali. Nello studio pre e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per le madri (una dose corrispondente a un livello di esposizione plasmatica 4 volte superiore a quello osservato nei pazienti).

In uno studio di tossicità giovanile condotto su ratti Han Wistar, la mortalità è stata associata ad eventi di sanguinamento ad esposizioni simili a quelle con cui si osservavano sanguinamenti negli animali adulti. Sia nei ratti adulti che in quelli giovani, si ritiene che la mortalità sia correlata all'attività farmacologica eccessiva di dabigatran associata all'esercizio di forze meccaniche durante la somministrazione e la manipolazione. I dati dello studio di tossicità giovanile non hanno indicato una maggiore sensibilità alla tossicità, né una tossicità specifica per gli animali giovani.

Negli studi di tossicologia della durata dell'intera vita nei ratti e nei topi, non è stata riscontrata alcuna evidenza di un potenziale tumorigenico di dabigatran fino a dosi massime di 200 mg/kg.

Dabigatran, la parte attiva del dabigatran etexilato mesilato, è persistente nell'ambiente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Acido tartarico  
Idrossipropilcellulosa  
Talco  
Ipromellosa

#### Involucro della capsula

Cloruro di potassio  
Carragenina  
Biossido di titanio (E171)  
Ipromellosa

## **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

## **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

### Blister

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Blister

Blister in OPA-Alu-PVC/Alu contenente 10, 30 o 60 capsule rigide.

Blister in OPA-Alu-PVC/Alu perforati a dose unitaria contenenti 10 x 1, 30 x 1 e 60 x 1 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 Febbraio 2024  
Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dabigatran etexilato Leon Farma 110 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 110 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsula rigida, con testa e corpo di colore azzurro, opaco, di misura 1 (circa 19 mm), riempita di pellet di colore da biancastro a giallastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione primaria di episodi tromboembolici venosi (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Prevenzione di ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA); età  $\geq 75$  anni; insufficienza cardiaca (classe NYHA  $\geq$  II); diabete mellito; ipertensione.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.

Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente in pazienti pediatriche dalla nascita a meno di 18 anni di età.

Per le forme di dosaggio adatte all'età, vedere la sezione 4.2.

### 4.2 Posologia e modalità di somministrazione

#### Posologia

Le capsule di Dabigatran etexilato Leon Farma possono essere utilizzate negli adulti e nei pazienti pediatriche di età pari o superiore a 8 anni che sono in grado di deglutire le capsule intere. Deve essere prescritta la dose adatta in base al peso e all'età del bambino come indicato nella relativa tabella di dosaggio di una formulazione.

Sul mercato sono disponibili altre forme di dosaggio adatte all'età, per il trattamento di bambini di età inferiore agli 8 anni:

- Altre forme farmaceutiche possono essere più appropriate per la somministrazione a questa popolazione, come i granuli rivestiti che possono essere utilizzati nei bambini di età inferiore ai 12 anni non appena il bambino è in grado di deglutire alimenti morbidi.
- Le altre forme farmaceutiche, come la polvere e il solvente per soluzione orale, devono essere utilizzate solo nei bambini di età inferiore a 1 anno.

*Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica*

Le dosi raccomandate di dabigatran etexilato e la durata della terapia per la prevenzione primaria del TEV in chirurgia ortopedica sono riportate nella Tabella 1.

**Tabella 1: Raccomandazioni su dose e durata della terapia per la prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica.**

	<b>Inizio del trattamento il giorno dell'intervento 1- 4 ore dopo la conclusione dell'intervento chirurgico</b>	<b>Dose di manteniment o iniziale il primo giorno successivo all'intervento chirurgico</b>	<b>Durata della terapia con la dose di mantenimento</b>
Pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva del ginocchio	capsula singola da 110 mg di dabigatran etexilato	220 mg di dabigatran etexilato una volta al giorno da assumere come 2 capsule di 110 mg	10 giorni
Pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca			28- 35 giorni
Riduzione della dose			
Pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina (CrCL) 30- 50 mL/min)	capsula singola da 75 mg di dabigatran etexilato	150 mg di dabigatran etexilato una volta al giorno da assumere come 2 capsule di 75 mg	10 giorni (chirurgia sostitutiva del ginocchio) o 28- 35 giorni (chirurgia sostitutiva dell'anca)
Pazienti che ricevono un trattamento concomitante con verapamil*, amiodarone, chinidina			
Pazienti di età pari o superiore a 75 anni			

\*Per i pazienti con compromissione renale moderata in trattamento concomitante con verapamil, vedere "Popolazioni speciali".

Per entrambi gli interventi, se l'emostasi fosse normale, l'inizio del trattamento deve essere rimandato. Se il trattamento non viene iniziato il giorno dell'intervento, il trattamento deve cominciare con 2 capsule una volta al giorno.

#### *Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento con dabigatran etexilato*

In tutti i pazienti e soprattutto negli anziani (> 75 anni), poiché la compromissione renale può essere frequente in questa fascia d'età:

- La funzione renale deve essere valutata calcolando la clearance della creatinina (CrCL) prima di iniziare il trattamento con dabigatran etexilato per escludere i pazienti con compromissione renale severa (cioè CrCL < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).
- La funzione renale deve essere valutata anche quando si sospetti un declino della funzione renale durante il trattamento (ad esempio in caso di ipovolemia, disidratazione e in caso di uso concomitante di alcuni medicinali).

Il metodo da utilizzare per stimare la funzione renale (CrCL in mL/min) è il metodo di Cockcroft-Gault.

### *Mancata assunzione di una dose*

Si raccomanda di continuare a somministrare le restanti dosi giornaliere di dabigatran etexilato alla stessa ora del giorno successivo.

Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

### *Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato*

Il trattamento con dabigatran etexilato non deve essere interrotto senza consulto medico. I pazienti devono essere informati di contattare il medico curante se sviluppano sintomi gastrointestinali come la dispepsia (vedere paragrafo 4.8).

### *Switch*

Da dabigatran etexilato ad anticoagulante parenterale:

Si raccomanda di attendere 24 ore dall'ultima dose prima di passare da dabigatran etexilato a un anticoagulante parenterale (vedere paragrafo 4.5).

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:

L'anticoagulante parenterale deve essere interrotto e dabigatran etexilato deve essere iniziato 0-2 ore prima dell'ora in cui dovrebbe essere somministrata la dose successiva della terapia originaria, o al momento dell'interruzione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti con compromissione renale severa (CrCL < 30 mL/min) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione renale moderata (CrCL 30- 50 mL/min), si raccomanda una riduzione della dose (vedere tabella 1 sopra riportata e paragrafi 4.4 e 5.1).

*Uso concomitante di dabigatran etexilato con inibitori della P-glicoproteina (P-gp) da deboli a moderati, come amiodarone, chinidina o verapamil*

La dose deve essere ridotta secondo quanto indicato nella tabella 1 (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso dabigatran etexilato e questi medicinali devono essere assunti contemporaneamente.

Nei pazienti con compromissione renale moderata e che siano contemporaneamente trattati con verapamil, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di dabigatran etexilato a 75 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Anziani*

Per i pazienti anziani (> 75 anni), si raccomanda una riduzione della dose (vedere tabella 1 sopra riportata e paragrafi 4.4 e 5.1).

#### *Peso*

L'esperienza clinica relativa alla dose raccomandata nei pazienti con peso corporeo < 50 kg o > 110 kg è molto limitata. Sulla base dei dati di clinica e di cinetica disponibili non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2), ma si raccomanda uno stretto controllo clinico (vedere paragrafo 4.4).

#### *Genere*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di dabigatran etexilato nella popolazione pediatrica per l'indicazione della prevenzione primaria di TEV in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva totale dell'anca o del ginocchio.

#### Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio (SPAF) Trattamento della TVP e della EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (TVP/EP)

Le dosi raccomandate di dabigatran etexilato nelle indicazioni SPAF, TVP ed EP sono riportate nella tabella 2.

**Tabella 2: Dosi raccomandate per SPAF, TVP ed EP.**

	<b>Dose raccomandata</b>
Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio (SPAF)	300 mg di dabigatran etexilato da assumere come una capsula da 150 mg due volte al giorno
Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (TVP/EP)	300 mg di dabigatran etexilato da assumere come una capsula da 150 mg due volte al giorno, dopo il trattamento con un anticoagulante parenterale somministrato per almeno 5 giorni
<b><i>Raccomandazione di riduzione della dose</i></b>	
Pazienti di età $\geq$ 80 anni	dose giornaliera di 220 mg di dabigatran etexilato da assumere come una capsula da 110 mg due volte al giorno
Pazienti in trattamento concomitante con verapamil	
<b><i>Riduzione della dose da prendere in considerazione</i></b>	
Pazienti di età compresa tra i 75 e 80 anni	La dose giornaliera di dabigatran etexilato, pari a 300 mg o 220 mg, deve essere scelta in base a una valutazione individuale del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento.
Pazienti con compromissione renale moderata (CrCL 30-50 mL/min)	
Pazienti con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo	
Altri pazienti a maggior rischio di sanguinamento	

Per la TVP/EP la raccomandazione all'uso di 220 mg di dabigatran etexilato da assumere come capsula da 110 mg due volte al giorno si basa su analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche e non è stata studiata in questo contesto clinico. Vedere più avanti e i paragrafi 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2.

In caso di intolleranza a dabigatran etexilato, i pazienti devono essere istruiti a consultare immediatamente il proprio medico curante per passare ad opzioni terapeutiche alternative accettabili per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica associati a fibrillazione atriale o per TVP/EP.

#### *Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento con dabigatran etexilato*

In tutti i pazienti e soprattutto negli anziani (> 75 anni), poiché la compromissione renale può essere frequente in questa fascia d'età:

- La funzione renale deve essere valutata calcolando la clearance della creatinina (CrCL) prima di iniziare il trattamento con dabigatran etexilato per escludere i pazienti con

compromissione renale severa (cioè CrCL < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

- La funzione renale deve essere valutata anche quando si sospetti una riduzione della funzione renale durante il trattamento (ad esempio ipovolemia, disidratazione e in caso di uso concomitante di alcuni medicinali).

Ulteriori requisiti per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata e per i pazienti di età superiore a 75 anni:

- La funzione renale deve essere valutata durante il trattamento con dabigatran etexilato almeno una volta all'anno o più frequentemente come richiesto in determinate situazioni cliniche quando si sospetti una riduzione od un peggioramento della funzione renale (ad esempio, ipovolemia, disidratazione e in caso di uso concomitante di alcuni medicinali).

Il metodo da utilizzare per stimare la funzione renale (CrCL in mL/min) è il metodo di Cockcroft-Gault.

#### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento con dabigatran etexilato nelle indicazioni SPAF, TVP ed EP è riportata nella tabella 3.

**Tabella 3: Durata del trattamento nelle indicazioni SPAF e TPV/EP.**

<b>Indicazione</b>	<b>Durata del trattamento</b>
SPAF	La terapia deve essere continuata a lungo termine.
TVP/PE	La durata della terapia deve essere stabilita su base individuale dopo un'attenta valutazione del beneficio della terapia rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).  La scelta della terapia di breve durata (almeno 3 mesi) si deve basare su fattori di rischio transitori (ad es. interventi chirurgici recenti, traumi, immobilizzazione), mentre quelle di durata maggiore devono essere basate su fattori di rischio permanenti o su TVP idiopatica o EP.

#### *Mancata assunzione di una dose*

La dose di dabigatran etexilato dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva prevista. Dopodiché, la dose dimenticata deve essere omessa. Non deve assumere una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### *Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato*

Il trattamento con dabigatran etexilato non deve essere interrotto senza consulto medico. I pazienti devono essere informati di contattare il medico curante se sviluppano sintomi gastrointestinali quali la dispepsia (vedere paragrafo 4.8).

#### *Switch*

Da dabigatran etexilato ad anticoagulante parenterale:

Si raccomanda di attendere 12 ore dall'ultima dose prima di passare da dabigatran etexilato ad un anticoagulante parenterale (vedere paragrafo 4.5).

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:

L'anticoagulante parenterale deve essere interrotto e dabigatran etexilato deve essere iniziato 0-2 ore prima dell'ora in cui dovrebbe essere somministrata la dose successiva della terapia originaria, oppure al momento dell'interruzione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Da dabigatran etexilato ad antagonisti della vitamina K (AVK):

L'inizio della terapia con l'AVK deve essere regolato in base alla CrCL secondo le seguenti indicazioni:

- CrCL  $\geq$  50 mL/min, l'AVK deve essere iniziato 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato.
- CrCL  $\geq$  30- < 50 mL/min, l'AVK deve essere iniziato 2 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato.

Poiché dabigatran etexilato influisce sul valore del rapporto internazionale normalizzato (INR), l'INR rifletterà meglio l'effetto dell'AVK solo dopo che siano trascorsi almeno 2 giorni dalla sospensione di dabigatran etexilato. Fino ad allora, i valori dell'INR devono essere interpretati con cautela.

Da AVK a dabigatran etexilato:

L'AVK deve essere interrotto. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena l'INR sia < 2,0.

#### *Cardioversione (SPAF)*

I pazienti sottoposti a cardioversione possono continuare il trattamento con dabigatran etexilato.

#### *Ablazione transcateretere per fibrillazione atriale (SPAF)*

Non ci sono dati disponibili per il trattamento con dabigatran etexilato 110 mg somministrato due volte al giorno.

#### *Intervento coronarico percutaneo (PCI) con stent (SPAF)*

I pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che si sottopongono a PCI con stent possono essere trattati con dabigatran etexilato in combinazione con antiaggreganti piastrinici dopo il raggiungimento dell'emostasi (vedere paragrafo 5.1).

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Per le modifiche della dose in questa popolazione, vedere la tabella 2 sopra riportata.

##### *Pazienti a rischio di sanguinamento*

I pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2) devono essere sottoposti ad un'attenta osservazione clinica (ricerca di segni di sanguinamento o anemia). L'aggiustamento della dose deve essere deciso a discrezione del medico, dopo aver valutato il beneficio e il rischio potenziale per il singolo paziente (vedere la tabella 2 sopra riportata). Un test di coagulazione (vedere paragrafo 4.4) può aiutare a identificare i pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento causato da un'eccessiva esposizione a dabigatran. Quando viene identificata un'eccessiva esposizione a dabigatran in pazienti ad alto rischio di sanguinamento, si raccomanda una dose ridotta pari a 220 mg da assumere come una capsula da 110 mg due volte al giorno. Quando si verifica un sanguinamento clinicamente rilevante, il trattamento deve essere interrotto.

Per i soggetti con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo, può essere presa in considerazione una riduzione della dose a causa dell'elevato rischio di sanguinamento gastrointestinaei maggiore (vedere tabella 2 sopra riportata e paragrafo 4.4).

##### *Compromissione renale*

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti con compromissione renale severa (CrCL < 30 mL/min) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (CrCL

50- ≤ 80 mL/min). Anche per i pazienti con compromissione renale moderata (CrCL 30- 50 mL/min) la dose raccomandata di dabigatran etexilato è di 300 mg da assumere come una capsula da 150 mg due volte al giorno. Tuttavia, per i pazienti ad alto rischio di emorragia, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di dabigatran etexilato a 220 mg da assumere come capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Si raccomanda un attento monitoraggio clinico nei pazienti con compromissione renale.

*Uso concomitante di dabigatran etexilato con inibitori della P-glicoproteina (P-gp) da deboli a moderati, come amiodarone, chinidina o verapamil*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di uso concomitante di amiodarone o chinidina (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Si raccomanda una riduzione della dose per i pazienti che ricevono in trattamento concomitante con verapamil (vedere la tabella 2 e i paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso dabigatran etexilato e verapamil devono essere assunti contemporaneamente.

#### *Peso*

Non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2), ma si raccomanda uno stretto controllo clinico nei pazienti con peso corporeo < 50 kg (vedere paragrafo 4.4).

#### *Genere*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di dabigatran etexilato nella popolazione pediatrica per l'indicazione di prevenzione di ictus ed embolia sistemica nei pazienti con FANV.

#### *Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici*

Per il trattamento di TEV nei pazienti pediatrici, il trattamento deve essere iniziato dopo un trattamento con un anticoagulante parenterale per almeno 5 giorni. Per la prevenzione di TEV ricorrente, la terapia deve essere iniziata dopo il trattamento precedente.

Le capsule di dabigatran etexilato devono essere assunte due volte al giorno, una dose al mattino e una alla sera, approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. L'intervallo di somministrazione deve avvicinarsi il più possibile alle 12 ore.

La dose raccomandata di dabigatran etexilato capsule si basa sul peso e sull'età del paziente, come indicato nella tabella 4. La dose deve essere adattata in base al peso e all'età man mano che il trattamento va avanti.

Per le combinazioni di peso ed età non elencate nella tabella di dosaggio non è possibile fornire raccomandazioni sul dosaggio.

**Tabella 4: Dosi singole e giornaliere totali di dabigatran etexilato in milligrammi (mg) per peso in chilogrammi (kg) ed età in anni del paziente.**

<b>Combinazioni peso/età</b>		<b>Dose singola in mg</b>	<b>Dose giornaliera totale in mg</b>
<b>Peso in kg</b>	<b>Età in anni</b>		
Da 11 a < 13	Da 8 a < 9	75	150
Da 13 a < 16	Da 8 a < 11	110	220
Da 16 a < 21	Da 8 a < 14	110	220

Da 21 a < 26	Da 8 a < 16	150	300
Da 26 a < 31	Da 8 a < 18	150	300
Da 31 a < 41	Da 8 a < 18	185	370
Da 41 a < 51	Da 8 a < 18	220	440
Da 51 a < 61	Da 8 a < 18	260	520
Da 61 a < 71	Da 8 a < 18	300	600
Da 71 a < 81	Da 8 a < 18	300	600
> 81	Da 10 a < 18	300	600

Dosi singole che richiedono combinazioni di più capsule:

- 300 mg: due capsule da 150 mg o quattro capsule da 75 mg
- 260 mg: una capsula da 110 mg più una da 150 mg o una capsula da 110 mg più due da 75 mg
- 220 mg: due capsule da 110 mg
- 185 mg: una capsula da 75 mg più una da 110 mg
- 150 mg: una capsula da 150 mg o due capsule da 75 mg

#### Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento

Prima dell'inizio del trattamento, la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) deve essere stimata utilizzando la formula di Schwartz (il metodo utilizzato per la valutazione della creatinina deve essere verificato presso il laboratorio locale).

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti pediatriche con un eGFR < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con un eGFR ≥ 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> devono essere trattati con la dose indicata nella tabella 4.

Durante il trattamento, la funzione renale deve essere valutata in certe situazioni cliniche quando si sospetti una riduzione od un peggioramento della funzione renale (come in caso di ipovolemia, disidratazione e con alcuni medicinali co-somministrati, ecc.)

#### Durata del trattamento

La durata della terapia deve essere stabilita individualmente sulla base della valutazione del rapporto beneficio/rischio.

#### Mancata assunzione di una dose

La dose di dabigatran etexilato dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva. Dopodiché, la dose dimenticata deve essere omessa.

Non deve mai assumere essere assunta una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

Il trattamento con dabigatran etexilato non deve essere interrotto senza consulto medico. I pazienti o chi li assiste devono essere informati di contattare il medico curante se il paziente sviluppa sintomi gastrointestinali quali la dispepsia (vedere paragrafo 4.8).

#### Switch

Da dabigatran etexilato ad anticoagulante parenterale:

Si raccomanda di attendere 12 ore dall'ultima dose prima di passare da dabigatran etexilato ad un anticoagulante parenterale (vedere paragrafo 4.5).

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:

L'anticoagulante parenterale deve essere interrotto e dabigatran etexilato deve essere iniziato 0-2 ore prima dell'ora in cui dovrebbe essere somministrata la dose successiva della terapia originaria, o al momento dell'interruzione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Da dabigatran etexilato ad antagonisti della vitamina K (AVK):

I pazienti devono iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato.

Poiché dabigatran etexilato influisce sul valore del rapporto internazionale normalizzato (INR), l'INR rifletterà meglio l'effetto dell'AVK solo dopo che siano trascorsi almeno 2 giorni dalla sospensione di dabigatran etexilato. Fino ad allora, i valori dell'INR devono essere interpretati con cautela.

Da AVK a dabigatran etexilato:

L'AVK deve essere interrotto. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena l'INR sia  $< 2,0$ .

### Metodo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Le capsule possono essere assunte con o senza cibo. Le capsule devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua, per facilitare l'arrivo allo stomaco.

I pazienti devono essere istruiti a non aprire la capsula, poiché ciò può aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Compromissione renale severa ( $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$ ) nei pazienti adulti
- $\text{eGFR} < 50 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , nei pazienti pediatrici
- Sanguinamento attivo clinicamente significativo
- Lesione o condizione, se considerata un fattore di rischio significativo di sanguinamento maggiore. Ciò può includere ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni artero-venose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari intraspinali o intracerebrali di rilievo
- Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante, ad esempio eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, apixaban, ecc.), fatta eccezione per specifiche circostanze. Tra queste il cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2), quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso oppure quando l'ENF è somministrata durante l'ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.5)
- Compromissione epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza
- Trattamento concomitante con i seguenti forti inibitori della P-gp: ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo, dronedarone e la combinazione a dose fissa glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.5)
- Protesi valvolari cardiache che richieda trattamento anticoagulante (vedere paragrafo 5.1).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Rischio emorragico

Dabigatran etexilato deve essere usato con cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento o quando usato contemporaneamente a medicinali che influenzano l'emostasi attraverso l'inibizione dell'aggregazione piastrinica. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia. Un calo inspiegabile dei valori dell'emoglobina e/o dell'ematocrito o della pressione arteriosa deve indurre a ricercare un sito di sanguinamento.

In pazienti adulti in caso di sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato, quando è necessaria

una rapida neutralizzazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, è disponibile l'agente neutralizzante specifico idarucizumab. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran. Per i pazienti adulti, altre opzioni possibili sono sangue intero fresco o plasma congelato fresco, concentrato di fattori della coagulazione (attivati o non attivati), concentrato di fattore VIIa ricombinante o di piastrine (vedere anche paragrafo 4.9).

Negli studi clinici, dabigatran etexilato è stato associato ad una più alta incidenza di sanguinamento gastrointestinale maggiore (GI). Un rischio maggiore è stato osservato negli anziani ( $\geq 75$  anni) con il regime di dosaggio di 150 mg due volte al giorno. Ulteriori fattori di rischio (vedere anche la tabella 5) comprendono la co-somministrazione di inibitori dell'aggregazione piastrinica come clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA) o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), nonché la presenza di esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo.

#### *Fattori di rischio*

La Tabella 5 riassume i fattori che possono aumentare il rischio di sanguinamento.

**Tabella 5: Fattori che possono aumentare il rischio di sanguinamento.**

	<b>Fattore di rischio</b>
Fattori farmacodinamici e cinetici	Età $\geq 75$ anni
Fattori che aumentano i livelli plasmatici di dabigatran	<p><u>Maggiori:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromissione renale moderata in pazienti adulti (CrCL 30- 50 mL/min)</li> <li>• Forti inibitori della P-gp (vedere paragrafi 4.3 e 4.5)</li> <li>• Co-somministrazione di inibitori della P-gp da deboli a moderati (ad es. amiodarone, verapamil, chinidina e ticagrelor; vedere paragrafo 4.5)</li> </ul> <p><u>Minori:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basso peso corporeo (&lt; 50 kg) in pazienti adulti</li> </ul>
Interazioni farmacodinamiche (vedere paragrafo 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA e altri inibitori dell'aggregazione piastrinica come il clopidogrel</li> <li>• FANS</li> <li>• Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI)</li> <li>• Altri medicinali che possono compromettere l'emostasi</li> </ul>
Patologie/procedure con caratteristiche speciali rischi emorragici	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disturbi congeniti o acquisiti della coagulazione</li> <li>• Trombocitopenia o disturbi della funzionalità delle piastrine</li> <li>• Biopsia recente, trauma maggiore</li> <li>• Endocardite batterica</li> <li>• Esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo</li> </ul>

Sono disponibili dati limitati in pazienti adulti di peso < 50 kg (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di dabigatran etexilato con gli inibitori della P-gp non è stato studiato in pazienti pediatrici, ma può aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

#### *Precauzioni e gestione del rischio emorragico*

Per la gestione delle complicazioni emorragiche, vedere anche il paragrafo 4.9.

#### *Valutazione del rapporto beneficio/rischio*

La presenza di lesioni, condizioni, procedure e/o trattamenti farmacologici (come FANS, antiaggreganti piastrinici, SSRI e SNRI, vedere paragrafo 4.5) che aumentano significativamente il rischio di sanguinamento maggiore richiede un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio. Dabigatran etexilato deve essere somministrato solo se il beneficio supera il rischio di sanguinamento.

Sono disponibili dati clinici limitati in pazienti pediatrici con fattori di rischio, compresi i pazienti con meningite, encefalite e ascesso intracranico in atto (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti, dabigatran etexilato deve essere somministrato solo se il beneficio atteso supera il rischio di sanguinamento.

#### *Stretto controllo clinico*

Si raccomanda un'attenta osservazione clinica per rilevare segni di emorragia o anemia durante tutto il periodo di trattamento, soprattutto se si associano fattori di rischio (vedere tabella 5 sopra riportata). È richiesta particolare cautela quando dabigatran etexilato viene co-somministrato con verapamil, amiodarone, chinidina o claritromicina (inibitori della P-gp) e soprattutto quando si verificano un sanguinamento, in particolare nei pazienti con funzione renale ridotta (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda un'attenta osservazione clinica per la ricerca di segni di sanguinamento nei pazienti trattati contemporaneamente con FANS (vedere paragrafo 4.5).

#### *Interruzione dell'assunzione di dabigatran etexilato*

I pazienti che sviluppano un'insufficienza renale acuta devono sospendere l'assunzione di dabigatran etexilato (vedere anche paragrafo 4.3).

Quando si verificano sanguinamenti severi, il trattamento deve essere interrotto, si deve indagare l'origine dell'emorragia e si può prendere in considerazione l'uso dell'agente neutralizzante specifico (idarucizumab) nei pazienti adulti. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

#### *Uso di inibitori della pompa protonica*

La somministrazione di un inibitore della pompa protonica (PPI) può essere presa in considerazione per prevenire il sanguinamento gastrointestinale (GI). In caso di pazienti pediatrici, è necessario seguire le raccomandazioni per gli inibitori della pompa protonica riportate nell'etichetta locale.

#### *Parametri di laboratorio relative alla coagulazione*

Sebbene questo medicinale non richieda in generale un monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione, può essere utile la valutazione dell'effetto anticoagulante correlato a dabigatran per rilevare un'esposizione eccessivamente elevata a dabigatran in presenza di ulteriori fattori di rischio. Il tempo di trombina diluito (dTT), il tempo di coagulazione di ecarina (ECT) e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono fornire informazioni utili, ma i risultati devono essere interpretati con cautela a causa della variabilità tra i test (vedere paragrafo 5.1). Il test del rapporto internazionale normalizzato (INR) è inaffidabile nei pazienti che assumono dabigatran etexilato e sono stati segnalati aumenti falsi positivi di innalzamento dell'INR. Pertanto, i test INR non devono essere eseguiti.

La Tabella 6 mostra i valori limite di soglia dei test di coagulazione a valle che possono essere associati ad un aumento del rischio di sanguinamento in pazienti adulti. I rispettivi valori limite di soglia in pazienti pediatrici non sono noti (vedere paragrafo 5.1).

**Tabella 6: Valori limite di soglia dei test di coagulazione a valle in pazienti adulti che possono essere associati ad un aumento del rischio di sanguinamento.**

Test (valore minimo)	Indicazione	
		Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica

dTT [ng/mL]	> 67	> 200
ECT [x volte il limite superiore della norma]	Nessun dato	> 3
aPTT [x-volte il limite superiore della norma]	> 1.3	> 2
INR	Non deve essere eseguito	Non deve essere eseguito

### Uso di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto

L'uso di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto può essere preso in considerazione se il paziente presenta un dTT, un ECT o un aPTT al di sotto del limite superiore della norma (ULN) secondo l'intervallo di riferimento locale.

### Chirurgia e interventi

I pazienti in terapia con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a interventi chirurgici o a procedure invasive sono a maggior rischio di sanguinamento. Pertanto, gli interventi chirurgici possono richiedere l'interruzione temporanea di dabigatran etexilato.

I pazienti sottoposti a cardioversione possono continuare il trattamento con dabigatran etexilato. Non ci sono dati disponibili per il trattamento con dabigatran etexilato 110 mg somministrato due volte al giorno a pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.2).

Quando il trattamento viene temporaneamente interrotto a causa di interventi si raccomanda cautela ed un monitoraggio dell'attività anticoagulante. La clearance di dabigatran in pazienti con insufficienza renale può richiedere più tempo (vedere paragrafo 5.2). Questo aspetto deve essere considerato prima di qualsiasi intervento. In questi casi un test di coagulazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.1) può aiutare a determinare se l'emostasi sia ancora compromessa.

#### *Intervento chirurgico o procedure d'emergenza*

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente interrotto. Quando è necessaria una rapida neutralizzazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, per i pazienti adulti è disponibile un agente neutralizzante specifico (idarucizumab). L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

La terapia di neutralizzazione di dabigatran espone i pazienti al rischio trombotico intrinseco alla loro patologia di base. Il trattamento con dabigatran etexilato può essere ripreso 24 ore dopo la somministrazione di idarucizumab, se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

#### *Interventi chirurgici o procedure subacute*

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso. Se possibile, l'operazione/intervento deve essere rimandato almeno fino a 12 ore dopo l'ultima dose assunta. Se l'intervento non può essere rimandato, il rischio di sanguinamento può aumentare. Questo rischio di sanguinamento deve essere soppesato rispetto all'urgenza dell'intervento.

#### *Chirurgia elettiva*

Se possibile, dabigatran etexilato deve essere interrotto almeno 24 ore prima di procedure invasive o chirurgiche. Nei pazienti a più alto rischio di sanguinamento o nella chirurgia maggiore dove può essere necessaria una completa emostasi, considerare l'interruzione di dabigatran etexilato 2- 4 giorni prima dell'intervento chirurgico.

La Tabella 7 riassume le regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti adulti.

**Tabella 7: Regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per pazienti adulti.**

Funzione renale (CrCL in mL/min)	Emivita stimata (ore)	L'assunzione di dabigatran etexilato deve essere interrotta prima della chirurgia elettiva	
		Alto rischio di sanguinamento o chirurgia maggiore	Rischio standard
≥ 80	~ 13	2 giorni prima	24 ore prima
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 giorni prima	1- 2 giorni prima
≥ 30- < 50	~ 18	4 giorni prima	2- 3 giorni prima (> 48 ore)

Le regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici sono riassunte nella Tabella 8.

**Tabella 8: Regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici.**

Funzione renale (eGFR in mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Interrompere il dabigatran prima della chirurgia elettiva
> 80	24 ore prima
50- 80	2 giorni prima
< 50	Questi pazienti non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.3).

#### *Anestesia spinale/anestesia epidurale/puntura lombare*

Procedure come l'anestesia spinale possono richiedere una funzione emostatica completa.

Il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato in caso di punture traumatiche o ripetute e dall'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di tempo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente per rilevare segni neurologici e sintomi di ematoma spinale o epidurale.

#### *Fase postoperatoria*

La somministrazione di dabigatran etexilato deve essere ripresa/iniziato dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico non appena possibile, a condizione che la situazione clinica lo consenta e che sia stata stabilita un'emostasi adeguata.

I pazienti a rischio di sanguinamento o a rischio di sovraesposizione, in particolare quelli con funzione renale ridotta (vedere anche la tabella 5), devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### Pazienti ad alto rischio di mortalità dovuta a chirurgia e con fattori di rischio intrinseci di eventi tromboembolici

I dati di efficacia e sicurezza disponibili per dabigatran etexilato in questi pazienti sono limitati e pertanto devono essere trattati con cautela.

#### Chirurgia per frattura dell'anca

Non ci sono dati sull'uso di dabigatran etexilato in pazienti sottoposti a intervento chirurgico per frattura dell'anca. Pertanto, il trattamento non è raccomandato.

#### Compromissione epatica

Negli studi clinici principali sono stati esclusi i pazienti con enzimi epatici al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (> 2 ULN). Non c'è esperienza di trattamento per questa

sottopopolazione di pazienti e pertanto l'uso di dabigatran etexilato non è raccomandato in questa popolazione. L'uso è controindicato in caso di compromissione epatica o di malattie epatiche che si prevede possano avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza (vedere paragrafo 4.3).

#### Interazione con gli induttori della P-gp

La somministrazione concomitante di induttori della P-gp dovrebbe comportare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran e deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

#### Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), compreso dabigatran etexilato, non sono raccomandati per i pazienti con una storia di trombosi e con diagnosi di sindrome antifosfolipidica. In particolare per i pazienti con tripla positività (per il lupus anticoagulante, gli anticorpi anticardiolipina e gli anticorpi anti-beta 2- glicoproteina I), il trattamento con i DOAC può essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

#### Infarto miocardico (IM)

Nello studio di fase III RE-LY (SPAF, vedere paragrafo 5.1) l'incidenza totale di IM è stato ripsettivamente pari a 0,82, 0,81, e 0,64% / anno per dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno, dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno e warfarin, con un aumento del rischio relativo per dabigatran del 29% e del 27% rispetto a warfarin. Indipendentemente dalla terapia seguita, il rischio assoluto più elevato di IM è stato osservato nei seguenti sottogruppi, con rischio relativo simile: pazienti con precedente IM, pazienti di età  $\geq 65$  anni con diabete o coronopatia, pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra  $< 40\%$  e pazienti con disfunzione renale moderata. Inoltre, è stato riscontrato un rischio maggiore di IM nei pazienti che assumevano in concomitanza ASA più clopidogrel o clopidogrel da solo.

Nei tre studi clinici di fase III sulla TVP/EP con gruppo di confronto attivo, è stata riportata una maggiore incidenza di IM nei pazienti che trattati con dabigatran etexilato rispetto a quelli che hanno ricevuto warfarin: 0,4% contro 0,2% negli studi a breve termine RE-COVER e RE-COVER II; e 0,8% contro 0,1% nello studio a lungo termine RE-MEDY. In questo studio l'aumento è stato statisticamente significativo ( $p=0,022$ ).

Nello studio RE-SONATE, che ha confrontato dabigatran etexilato con placebo, l'incidenza di IM è stata dello 0,1% per i pazienti in trattamento con dabigatran etexilato e dello 0,2% per i pazienti che hanno ricevuto placebo.

#### Pazienti con tumore in atto (TVP/EP, TEV in pazienti pediatrici)

L'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite per i pazienti affetti da TVP/EP con tumore in atto. Esistono dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per i pazienti pediatrici con tumore in atto.

#### Popolazione pediatrica

Per alcuni pazienti pediatrici molto specifici, ad esempio pazienti con patologie dell'intestino tenue che possono influire sull'assorbimento, si deve prendere in considerazione l'uso di un anticoagulante con via di somministrazione parenterale.

### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Interazioni del trasportatore

Dabigatran etexilato è un substrato per il trasportatore di efflusso P-gp. La somministrazione concomitante di inibitori della P-gp (vedere tabella 9) dovrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.

Se non diversamente prescritto in modo specifico, è necessario uno stretto controllo clinico (alla ricerca

di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è co-somministrato con forti inibitori della P-gp. In combinazione con alcuni inibitori della P-gp può essere necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

**Tabella 9: Interazioni del trasportatore.**

<u>Inibitori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)</i>	
Ketoconazolo	Ketoconazolo dopo una dose orale singola di 400 mg ha aumentato i valori totali di AUC <sub>0-∞</sub> e C <sub>max</sub> di dabigatran rispettivamente di 2,38 volte e di 2,35 volte, e rispettivamente di 2,53 volte e 2,49 volte, dopo dosi multiple orali di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno.
Dronedarone	Quando dabigatran etexilato e dronedarone sono stati somministrati contestualmente, i valori totali di AUC <sub>0-∞</sub> e C <sub>max</sub> di dabigatran sono aumentati rispettivamente di circa 2,4 volte e 2,3 volte, dopo la somministrazione di dosi multiple di 400 mg di dronedarone bid, e rispettivamente di circa 2,1 volte e 1,9 volte dopo una dose singola di 400 mg.
Itraconazolo, ciclosporina	Sulla base dei risultati <i>in vitro</i> si può prevedere un effetto simile a quello di ketoconazolo.
Glecaprevir / pibrentasvir	L'uso concomitante di dabigatran etexilato con l'associazione a dose fissa degli inibitori della P-gp glecaprevir/pibrentasvir ha dimostrato di aumentare l'esposizione a dabigatran e può aumentare il rischio di sanguinamento.
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> è stato riscontrato che tacrolimus ha un effetto inibitorio sulla P-gp come quello osservato per itraconazolo e ciclosporina. Dabigatran etexilato non è stato studiato clinicamente in associazione a tacrolimus. Tuttavia, i limitati dati clinici disponibili con un altro substrato della P-gp (everolimus) suggeriscono che l'inibizione della P-gp con tacrolimus sia più debole di quella osservata con forti inibitori della P-gp.
<i>Uso concomitante che richiede cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato co-somministrato con verapamil per via orale, la C<sub>max</sub> e l'AUC di dabigatran sono aumentate, ma l'entità di questa variazione varia a seconda dei tempi di somministrazione e della formulazione di verapamil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p> <p>L'aumento massimo dell'esposizione di dabigatran è stato osservato con la prima dose di una formulazione a rilascio immediato di verapamil somministrata un'ora prima dell'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C<sub>max</sub> di circa 2,8 volte e dell'AUC di circa 2,5 volte). L'effetto è diminuito progressivamente con la somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato (aumento della C<sub>max</sub> di circa 1,9 volte e della AUC di circa 1,7 volte) o la somministrazione di dosi multiple di verapamil (aumento della C<sub>max</sub> di circa 1,6 volte e l'AUC di circa 1,5 volte).</p> <p>Non è stata osservata alcuna interazione significativa quando il verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C<sub>max</sub> di circa 1,1 volte e dell'AUC di circa 1,2 volte). Ciò si spiega con il completo assorbimento di dabigatran dopo 2 ore.</p>

Amiodarone	Quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con una singola dose orale di 600 mg di amiodarone, l'entità e la velocità di assorbimento dell'amiodarone e del suo metabolita attivo DEA sono rimaste sostanzialmente invariate. L'AUC e la $C_{max}$ di dabigatran sono state aumentate di circa 1,6 volte e 1,5 volte, rispettivamente. In considerazione della lunga emivita dell'amiodarone, il potenziale per un'interazione può sussistere per settimane dopo la sospensione dell'amiodarone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Chinidina	Chinidina è stata somministrata in dosi di 200 mg ogni 2 ore fino a una dose totale di 1 000 mg. Dabigatran etexilato è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi, il terzo giorno con o senza chinidina. L' $AUC\tau_{ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran sono aumentate rispettivamente in media di 1,53 volte e 1,56 volte, con la somministrazione concomitante di chinidina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Claritromicina	Quando claritromicina (500 mg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione a dabigatran etexilato in volontari sani, un aumento dell'AUC di circa 1,19 volte e un aumento dell'AUC di circa 1,2 volte e della $C_{max}$ di circa 1,15 volte.
Ticagrelor	<p>Quando una dose singola di 75 mg di dabigatran etexilato è stata co-somministrata contemporaneamente a una dose di carico di 180 mg di ticagrelor, l'AUC e la <math>C_{max}</math> di dabigatran sono aumentate rispettivamente di 1,73 volte e 1,95 volte. Dopo somministrazione di dosi multiple di ticagrelor 90 mg b.i.d., l'aumento dell'esposizione a dabigatran è di 1,56 volte e 1,46 volte rispettivamente per la <math>C_{max}</math> e l'AUC.</p> <p>La somministrazione concomitante di una dose di carico di 180 mg di ticagrelor e 110 mg di dabigatran etexilato (allo stato stazionario) ha aumentato l'<math>AUC\tau_{ss}</math> e la <math>C_{max,ss}</math> di dabigatran rispettivamente di 1,49 volte e 1,65 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Quando una dose di carico di 180 mg di ticagrelor è stata somministrata 2 ore dopo la somministrazione di 110 mg di dabigatran etexilato (allo stato stazionario), l'aumento dell'<math>AUC\tau_{ss}</math> e della <math>C_{max,ss}</math> di dabigatran si è ridotto rispettivamente a 1,27 volte e a 1,23 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Questa assunzione scaglionata è la somministrazione raccomandata per l'inizio di ticagrelor con una dose di carico.</p> <p>La somministrazione concomitante di 90 mg di ticagrelor bid (dose di mantenimento) con 110 mg di dabigatran etexilato hanno aumentato l'<math>AUC\tau_{ss}</math> e la <math>C_{max,ss}</math> aggiustate di dabigatran rispettivamente di 1,26 volte e di 1,29 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato.</p>
Posaconazolo	Anche posaconazolo inibisce in qualche misura la P-gp, ma non è stato studiato clinicamente. Occorre prestare attenzione quando dabigatran etexilato viene co-somministrato con posaconazolo.
<u>Induttori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante da evitare.</i>	

ad esempio, la rifampicina, Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ), carbamazepina o fenitoina	Si prevede che la somministrazione concomitante determini una diminuzione delle concentrazioni di dabigatran.  La pre-somministrazione dell'induttore sonda rifampicina alla dose di 600 mg una volta al giorno per 7 giorni ha ridotto il picco totale di dabigatran e l'esposizione totale rispettivamente del 65,5% e del 67%. L'effetto induttore è diminuito e l'esposizione di dabigatran si è avvicinata a quella di riferimento entro il giorno 7 dopo la sospensione del trattamento con rifampicina. Dopo altri 7 giorni non è stato osservato un ulteriore aumento della biodisponibilità.
<u>Inibitori della proteasi come ritonavir</u>	
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
ad esempio ritonavir e le sue combinazioni con altri inibitori della proteasi	Questi influiscono sulla P-gp (sia come inibitori che come induttori). Non sono stati studiati e non sono pertanto raccomandati per il trattamento concomitante con dabigatran etexilato.
<u>Substrato della P-gp</u>	
Digossina	In uno studio condotto su 24 soggetti sani, quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con digossina, non sono stati osservati cambiamenti dell'esposizione a digossina né cambiamenti clinicamente rilevanti dell'esposizione a dabigatran.

#### Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

Con i seguenti trattamenti che possono aumentare il rischio di sanguinamento in caso di uso concomitante con dabigatran etexilato non c'è alcuna esperienza, o solo un'esperienza limitata: anticoagulanti come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (EBPM) e derivati dell'eparina (fondaparinux, desirudina), medicinali trombolitici e antagonisti della vitamina K, rivaroxaban o altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.3), e antiaggreganti piastrinici quali antagonisti del recettore della GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, destano e sulfpirazone (vedere paragrafo 4.4).

Dai dati raccolti nello studio di fase III RE-LY (vedere paragrafo 5.1) è stato osservato che l'uso concomitante di altri anticoagulanti orali o parenterali aumenta l'incidenza di sanguinamento maggiore sia con dabigatran etexilato che con warfarin di circa 2,5 volte, soprattutto in caso di passaggio da un anticoagulante all'altro (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, l'uso concomitante di antiaggreganti piastrinici, ASA o clopidogrel raddoppia approssimativamente l'incidenza di sanguinamento maggiore sia con dabigatran etexilato che con warfarin (vedere paragrafo 4.4).

L'ENF può essere somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso oppure durante l'ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.3).

#### **Tabella 10: Interazioni con anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici.**

FANS	È stato dimostrato che i FANS somministrati per l'analgesia a breve termine non sono associati a aumento del rischio di sanguinamento quando vengono somministrati insieme a dabigatran etexilato. Nello studio RE-LY, l'uso cronico di FANS ha aumentato il rischio di sanguinamento di circa il 50% sia con dabigatran etexilato che con warfarin.
------	--

Clopidogrel	In volontari sani, giovani, di sesso maschile, la somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e clopidogrel non ha determinato un ulteriore prolungamento dei tempi di sanguinamento capillare rispetto a clopidogrel in monoterapia. Inoltre, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran e le misure di coagulazione per l'effetto di dabigatran o l'inibizione dell'aggregazione piastrinica come misura dell'effetto di clopidogrel sono rimaste sostanzialmente invariate confrontando il trattamento combinato e i rispettivi monotrattamenti. Con una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran sono aumentate di circa il 30-40% (vedere paragrafo 4.4).
ASA	La co-somministrazione di ASA e di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno può aumentare il rischio di ogni tipo di sanguinamento dal 12% al 18% e al 24% con 81 mg e 325 mg di ASA, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).
EBPM	L'uso concomitante di EBPM, come enoxaparina e dabigatran etexilato, non è stato studiato in modo specifico. Dopo il passaggio da un trattamento di 3 giorni con 40 mg di enoxaparina somministrati una volta al giorno per via s.c., 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di enoxaparina l'esposizione a dabigatran è risultata leggermente inferiore rispetto a quella successiva alla somministrazione di dabigatran etexilato da solo (dose singola di 220 mg). È stata osservata una maggiore attività anti-Fxa/FIIa dopo la somministrazione di dabigatran etexilato preceduta dal pre-trattamento con enoxaparina rispetto a quella dopo il trattamento con dabigatran etexilato da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto all'effetto di carry-over del trattamento con enoxaparina e che non sia clinicamente rilevante. I risultati di altri test di attività anti-coagulazione correlati a dabigatran non sono stati modificati in modo significativo dal pre-trattamento con enoxaparina

#### Altre interazioni

**Tabella 11: Altre interazioni.**

<u>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	Gli SSRI e gli SNRI hanno aumentato il rischio di sanguinamento in RE-LY in tutti i gruppi di trattamento.
<u>Sostanze che influenzano il pH gastrico</u>	
Pantoprazolo	Quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con pantoprazolo, è stata osservata una diminuzione dell'AUC di dabigatran di circa il 30%. Pantoprazolo e altri inibitori della pompa protonica (IPP) sono stati co-somministrati con dabigatran etexilato negli studi clinici e il trattamento concomitante con IPP non sembra aver ridotto l'efficacia di dabigatran etexilato.
Ranitidina	La somministrazione di ranitidina insieme a dabigatran etexilato non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sull'assorbimento di dabigatran.

#### Interazioni legate al profilo metabolico di dabigatran etexilato e dabigatran

Dabigatran etexilato e dabigatran non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi del citocromo P450 umano. Pertanto, con dabigatran non si prevedono interazioni tra medicinali correlate a tale sistema.

#### Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza durante il trattamento con dabigatran etexilato.

### Gravidanza

I dati relative all'uso di dabigatran etexilato nelle donne in gravidanza sono limitati.

Studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Dabigatran etexilato non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

### Allattamento

Non esistono dati clinici sull'effetto di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con dabigatran etexilato.

### Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo.

Negli studi condotti sugli animali è stato osservato un effetto sulla fertilità femminile sotto forma di una diminuzione degli impianti e un aumento di perdite pre-impianto ad una dose di 70 mg/kg (che rappresenta un'esposizione plasmatica 5 volte superiore rispetto a quella dei pazienti). Non sono stati osservati altri effetti sulla fertilità femminile. Non è stata riscontrata alcuna influenza sulla fertilità maschile. A dosi tossiche per le madri (che rappresentano un'esposizione plasmatica da 5 a 10 volte superiore rispetto a quella dei pazienti), nei ratti e nei conigli è stata osservata una diminuzione del peso corporeo del feto e della vitalità embriofetale, oltre a un aumento delle modificazioni fetali. Nello studio pre e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per le madri (una dose corrispondente a un'esposizione plasmatica 4 volte superiore a quella osservata nei pazienti).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dabigatran etexilato altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Dabigatran etexilato è stato valutato in studi clinici complessivamente su circa 64 000 pazienti; di questi circa 35 000 sono stati trattati con dabigatran etexilato.

In totale, circa il 9% dei pazienti trattati per un chirurgia elettiva di anca o ginocchio (trattamento a breve termine per un massimo di 42 giorni), il 22% dei pazienti con fibrillazione atriale trattati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica (trattamento a lungo termine per un massimo di 3 anni), il 14% dei pazienti trattati per TVP/EP e il 15% dei pazienti trattati per la prevenzione di TVP/EP hanno manifestato reazioni avverse.

Gli eventi più comunemente riportati sono i sanguinamenti che si sono verificati in circa il 14% dei pazienti trattati a breve termine per la chirurgia sostitutiva elettiva di anca o ginocchio, nel 16,6% dei pazienti con fibrillazione atriale trattati a lungo termine per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica e nel 14,4% dei pazienti adulti trattati per TVP/EP. Inoltre, si è verificato sanguinamento nel 19,4% dei pazienti nello studio di prevenzione di TVP/EP RE-MEDY (pazienti adulti) e nel 10,5% dei pazienti nello studio di prevenzione della TVP/EP RE-SONATE (pazienti adulti).

Poiché le popolazioni di pazienti trattati nelle tre indicazioni non sono comparabili e gli eventi di

sanguinamento sono distribuiti in diverse Classificazione per Sistemi e Organi (SOC), nelle successive tabelle 13-17 è riportata una descrizione sintetica degli episodi di sanguinamento maggiore e sanguinamento di qualsiasi tipo, suddivisi per indicazione.

Sebbene la frequenza sia risultata bassa negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o severi che, indipendentemente dalla loro localizzazione, possono essere invalidanti, pericolosi per la vita o addirittura fatali.

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La Tabella 12 mostra le reazioni avverse identificate dagli studi e dai dati post-marketing nelle indicazioni prevenzione primaria di TEV dopo chirurgia di sostituzione dell'anca o del ginocchio, prevenzione dell'ictus tromboembolico e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale, trattamento prevenzione di TVP/PE. Sono ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune  $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raro  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definite sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 12: Reazioni avverse.**

SOC / Termine preferito.	Frequenza		
	Prevenzione primaria di TEV dopo chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio	Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale	Trattamento di TVP/EP e prevenzione di TVP/EP
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Non comune	Comune	Non comune
Emoglobina diminuita	Comune	Non comune	Non nota
Trombocitopenia	Raro	Non comune	Raro
Ematocrito diminuito	Non comune	Raro	Non nota
Neutropenia	Non nota	Non nota	Non nota
Agranulocitosi	Non nota	Non nota	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			
Ipersensibilità ai farmaci	Non comune	Non comune	Non comune
Eruzione cutanea	Raro	Non comune	Non comune
Prurito	Raro	Non comune	Non comune
Reazione anafilattica	Raro	Raro	Raro
Angioedema	Raro	Raro	Raro
Orticaria	Raro	Raro	Raro
Broncospasmo	Non nota	Non notao	Non notao
Patologie del sistema nervoso			
Emorragia intracranica	Raro	Non comune	Raro
Patologie vascolari			
Ematoma	Non comune	Non comune	Non comune
Emorragia	Raro	Non comune	Non comune
Emorragia della ferita	Non comune	-	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Epistassi	Non comune	Comune	Comune
Emottisi	Raro	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali			

Gastrointestinale emorragia	Non comune	Comune	Comune
Dolore addominale	Raro	Comune	Non comune
Diarrea	Non comune	Comune	Non comune
Dispepsia	Raro	Comune	Comune
Nausea	Non comune	Comune	Non comune
Emorragia rettale	Non comune	Non comune	Comune
Emorragia delle emorroidi	Non comune	Non comune	Non comune
Ulcera gastrointestinale, compresa ulcera esofagea	Raro	Non comune	Non comune
Gastroesofagite	Raro	Non comune	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Raro	Non comune	Non comune
Vomito	Non comune	Non comune	Non comune
Disfagia	Raro	Non comune	Raro
<b>Patologie epatobiliari</b>			
Funzione epatica anormale/ Prova di funzionalità epatica anormale	Comune	Non comune	Non comune
Alanina aminotransferasi aumentata	Non comune	Non comune	Non comune
Aspartato aminotransferasi aumentata	Non comune	Non comune	Non comune
Enzima epatico aumentato	Non comune	Raro	Non comune
Iperbilirubinemia	Non comune	Raro	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Emorragia cutanea	Non comune	Comune	Comune
Alopecia	Non nota	Non nota	Non nota
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Emartrosi	Non comune	Raro	Non comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Emorragia genitourinaria, compresa ematuria	Non comune	Comune	Comune
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Emorragia in sede di iniezione	Raro	Raro	Raro
Emorragia in sede di catetere	Raro	Raro	Raro
Perdita ematica	Raro	-	
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>			
Emorragia traumatica	Non comune	Raro	Non comune
Emorragia in sede di incisione	Raro	Raro	Raro
Ematoma post-procedurale	Non comune	-	-
Emorragia post-procedurale	Non comune	-	
Anemia post-operatoria	Raro	-	-
Secrezione post-procedurale	Non comune	-	-
Secrezione della ferita	Non comune	-	-
<b>Procedure mediche e chirurgiche</b>			

Drenaggio di ferita	Raro	-	-
Drenaggio post-procedurale	Raro	-	.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Sanguinamenti*

A causa della modalità d'azione farmacologica, l'uso di dabigatran etexilato può essere associato a un aumento del rischio di sanguinamento occulto o palese in qualsiasi tessuto o organo. I segni, i sintomi e la gravità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'estensione del sanguinamento e/o dell'anemia. Negli studi clinici sono stati osservati sanguinamenti delle mucose (ad esempio gastrointestinali e genitourinari) più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con dabigatran etexilato rispetto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre ad un'adeguato monitoraggio clinico, i test di laboratorio per l'emoglobina/ematocrito sono utili per rilevare i sanguinamenti occulti. Il rischio di sanguinamenti può essere aumentato in alcuni gruppi di pazienti, ad esempio quelli con compromissione renale moderata e/o in trattamento concomitante con medicinali che influiscono sull'emostasi o con forti inibitori della P-gp (vedere paragrafo 4.4 Rischio emorragico). Le complicazioni emorragiche possono presentarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiore di origine non nota, dispnea e shock di origine non nota.

Per dabigatran etexilato sono state segnalate complicazioni emorragiche note, come la sindrome compartimentale e l'insufficienza renale acuta dovuta all'ipoperfusione e alla nefropatia legata agli anticoagulanti in pazienti con fattori di rischio predisponenti. Pertanto, la possibilità di emorragia deve essere presa in considerazione nella valutazione della condizione di qualsiasi paziente trattato con anticoagulanti. Per i pazienti adulti, in caso di sanguinamento incontrollabile, è disponibile un agente neutralizzante specifico per dabigatran, idarucizumab (vedere paragrafo 4.9).

#### *Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica*

La tabella 13 mostra il numero (%) di pazienti in cui si è verificata la reazione avversa sanguinamento durante il periodo di trattamento nell'indicazione prevenzione di TEV nei due studi clinici principali, in base alla dose.

**Tabella 13: Numero (%) di pazienti in cui si è verificata la reazione avversa sanguinamento.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno</b>	<b>Dabigatran etexilato 220 mg una volta al giorno</b>	<b>Enoxaparina N (%)</b>
Trattati	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Sanguinamento maggiore	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Qualsiasi sanguinamento	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

#### *Prevenzione di ictus e di embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio*

La tabella 14 mostra gli eventi di sanguinamento suddivisi da maggiori a qualsiasi, riscontrati nello studio pivotal che valutava la prevenzione di ictus tromboembolico e di embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale.

**Tabella 14: Eventi di sanguinamento in uno studio che valutava la prevenzione di ictus tromboembolico e di embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale.**

	<b>Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno</b>	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Soggetti randomizzati	6 015	6 076	6 022
Sanguinamento maggiore	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Sanguinamento intracranico	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Sanguinamento gastrointestinale	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Sanguinamento fatale	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Sanguinamento minore	1 566 (13,16%)	1 787 (14,85%)	1 931 (16,37%)
Qualsiasi sanguinamento	1 759 (14,78%)	1 997 (16,60%)	2 169 (18,39%)

I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno o 150 mg due volte al giorno presentavano un rischio significativamente inferiore di sanguinamenti pericolosi per la vita e di sanguinamenti intracranici rispetto ai soggetti trattati con warfarin [ $p < 0,05$ ]. Entrambi i dosaggi di dabigatran etexilato presentavano inoltre un'incidenza di sanguinamento totale inferiore in modo statisticamente significativo. I soggetti randomizzati a 110 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno presentavano un rischio significativamente inferiore di sanguinamenti maggiori rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 0,81 [ $p=0,0027$ ]). I soggetti randomizzati a 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno presentavano un rischio significativamente più elevato di sanguinamenti gastrointestinali maggiori rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 1,48 [ $p=0,0005$ ]). Questo effetto è stato osservato soprattutto nei pazienti di età inferiore a 75 anni. Il beneficio clinico di dabigatran per quanto riguarda la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica e la riduzione del rischio di ICH rispetto al warfarin è conservato in tutti i sottogruppi di pazienti, ad esempio compromissione renale, età, uso concomitante di medicinali come gli antiaggreganti piastrinici o gli inibitori della P-gp. Sebbene alcuni sottogruppi di pazienti siano a maggior rischio di sanguinamento maggiore quando vengono trattati con un anticoagulante, l'eccesso di rischio di sanguinamento per dabigatran è dovuto al sanguinamento gastrointestinale, tipicamente riscontrato nei primi 3-6 mesi dall'inizio della terapia con dabigatran etexilato.

*Trattamento di TVP e di EP e prevenzione delle recidive di TVP e di EP negli adulti (trattamento di TVP/EP)*

La Tabella 15 mostra gli eventi di sanguinamento nell'analisi combinata degli studi pivotal RE-COVER e RE-COVER II che hanno testato il trattamento di TVP e di EP. Nell'analisi combinata dei suddetti studi, gli endpoint primari di sicurezza di sanguinamento maggiore, sanguinamento maggiore o clinicamente rilevante e qualsiasi sanguinamento sono risultati significativamente inferiori rispetto al warfarin ad un livello alfa nominale del 5%.

**Tabella 15: Eventi di sanguinamento negli studi RE-COVER e RE-COVER II che hanno testato il trattamento di TVP e di EP.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza del 95%)</b>
Pazienti inclusi nella sicurezza analisi	2 456	2 462	
Eventi di sanguinamento maggiore	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36-0,99)
Sanguinamento intracranico	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09-2,74)
Sanguinamento gastrointestinale maggiore	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36-1,93)
Sanguinamento pericoloso per la vita	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19-2,36)
Eventi di sanguinamento maggiore/sanguinamenti clinicamente rilevanti	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45-0,71)
Qualsiasi sanguinamento	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59-0,77)
Qualsiasi sanguinamento gastrointestinale	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90-1,82)

Gli eventi di sanguinamento per entrambi i trattamenti sono conteggiati a partire dalla prima assunzione di dabigatran etexilato o warfarin dopo l'interruzione della terapia parenterale (periodo di trattamento solo orale). Sono inclusi tutti gli eventi di sanguinamento verificatisi durante il trattamento con dabigatran etexilato. Sono inclusi tutti gli eventi di sanguinamento verificatisi durante il trattamento con warfarin, tranne quelli verificatisi durante il periodo di sovrapposizione tra warfarin e terapia parenterale.

La Tabella 16 mostra gli eventi di sanguinamento nello studio pivotal RE-MEDY che ha testato la prevenzione di TVP e di EP. Alcuni eventi di sanguinamento (maggiori/clinicamente rilevanti; qualsiasi sanguinamento) sono risultati significativamente inferiori a un livello alfa nominale del 5% nei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato rispetto a quelli in trattamento con warfarin.

**Tabella 16: Eventi emorragici nello studio RE-MEDY che ha testato la prevenzione di TVP e di EP.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza del 95%)</b>
Pazienti trattati	1 430	1 426	
Eventi di sanguinamento maggiore	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25-1,16)
Sanguinamento intracranico	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Non calcolabile*
Sanguinamento gastrointestinale maggiore	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Non calcolabile*
Sanguinamento pericoloso per la vita	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Non calcolabile*
Eventi di sanguinamento maggiore /sanguinamenti clinicamente rilevanti	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41-0,72)
Qualsiasi sanguinamento	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61-0,83)
Qualsiasi sanguinamento gastrointestinale	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87-2,20)

\*HR non stimabile in quanto non vi è alcun evento in nessuna delle due coorti/trattamenti

La tabella 17 mostra gli eventi di sanguinamento nello studio pivotal RE-SONATE che ha testato la prevenzione di TVP e di EP. La percentuale della combinazione di sanguinamenti maggiori/clinicamente rilevanti e la percentuale di qualsiasi sanguinamento sono risultati significativamente inferiori a un livello alfa nominale del 5% nei pazienti che hanno ricevuto il placebo rispetto a quelli in trattamento con dabigatran etexilato.

**Tabella 17: Eventi di sanguinamento nello studio RE-SONATE che ha testato la prevenzione di TVP e di EP.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Placebo</b>	<b>Hazard ratio verso placebo (intervallo di confidenza del 95%)</b>
Pazienti trattati	684	659	
Eventi di sanguinamento maggiore	2 (0,3%)	0	Non calcolabile*
Sanguinamento intracranico	0	0	Non calcolabile*

Sanguinamento gastrointestinale maggiore	2 (0,3%)	0	Non calcolabile*
Sanguinamento pericoloso per la vita	0	0	Non calcolabile*
Eventi di Sanguinamento maggiore / clinicamente rilevanti	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43-5,07)
Qualsiasi sanguinamento	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20-2,61)
Qualsiasi sanguinamento gastrointestinale	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46-12,27)

\*HR non stimabile in quanto non c'è alcun evento in nessuno dei due trattamenti

#### Agranulocitosi e neutropenia

Agranulocitosi e neutropenia sono state segnalate molto raramente durante l'uso successivo all'approvazione di dabigatran etexilato. Poiché le reazioni avverse sono segnalate nell'ambito della sorveglianza post-marketing in una popolazione di dimensioni incerte, non è possibile determinarne in modo affidabile la frequenza. Il tasso di segnalazione è stato stimato in 7 eventi per 1 milione di anni-paziente per l'agranulocitosi e in 5 eventi per 1 milione di anni-paziente per la neutropenia.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza di dabigatran etexilato nel trattamento di TEV e nella prevenzione di TEV ricorrente in pazienti pediatrici è stata studiata in due studi di fase III (DIVERSITY e 1160.108). In totale, 328 pazienti pediatrici sono stati trattati con dabigatran etexilato. I pazienti hanno ricevuto dosi adattate all'età e al peso di una formulazione di dabigatran etexilato adatta all'età.

Nel complesso, il profilo di sicurezza nei bambini dovrebbe essere lo stesso degli adulti.

In totale, il 26% dei pazienti pediatrici trattati con dabigatran etexilato per TEV e per la prevenzione di TEV ricorrente ha manifestato reazioni avverse.

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La Tabella 18 mostra le reazioni avverse identificate negli studi sul trattamento di TEV e sulla prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici. Sono ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 18: Reazioni avverse.**

	Frequenza
<b>SOC / Termine preferito.</b>	<b>Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici</b>
Patologie del sangue e del sistema emolinfopoietico	
Anemia	Comune
Emoglobina ridotta	Non comune
Trombocitopenia	Comune
Ematocrito diminuito	Non comune

Neutropenia	Non comune
Agranulocitosi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità ai farmaci	Non comune
Eruzione cutanea	Comune
Prurito	Non comune
Reazione anafilattica	Non nota
Angioedema	Non nota
Orticaria	Comune
Broncospasmo	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Non comune
Patologie vascolari	
Ematoma	Comune
Emorragia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Comune
Emottisi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Emorragia gastrointestinale	Non comune
Dolore addominale	Non comune
Diarrea	Comune
Dispepsia	Comune
Nausea	Comune
Emorragia rettale	Non comune
Emorragia della emorroidi	Non nota
Ulcera gastrointestinale, compresa ulcera esofagea	Non nota
Gastroesofagite	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Vomito	Comune
Disfagia	Non comune
Patologie epatobiliari	
Funzione epatica anormale/ Prova di funzionalità epatica anormale	Non nota
Alanina aminotransferasi aumentata	Non comune
Aspartato aminotransferasi aumentata	Non comune
Ezima epatico aumentato	Comune
Iperbilirubinemia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia cutanea	Non comune
Alopecia	Comune

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emartrosi	Non nota
Patologie renali e urinarie	
Emorragia genitourinaria, compresa ematuria	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia in sede di iniezione	Non nota
Emorragia in sede di catetere	Non nota
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Emorragia traumatica	Non comune
Emorragia in sede di incisione	Non nota

### Sanguinamenti

Nei due studi di fase III nell'indicazione trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente in pazienti pediatrici, un totale di 7 pazienti (2,1%) ha avuto un evento di sanguinamento maggiore, 5 pazienti (1,5%) un evento di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante e 75 pazienti (22,9%) un evento di sanguinamento minore. La frequenza dei sanguinamenti è stata complessivamente maggiore nella fascia di età più alta (da 12 a < 18 anni: 28,6%) rispetto alle fasce di età più basse (dalla nascita a < 2 anni: 23,3%; da 2 a < 12 anni: 16,2%). I sanguinamenti maggiori o severi, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, pericolosi per la vita o addirittura fatali.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta attraverso **il sistema di segnalazione riportato nell'allegato V**

## **4.9 Sovradosaggio**

Dosi di dabigatran etexilato superiori a quelle raccomandate espongono il paziente a un maggior rischio di sanguinamento.

In caso di sospetto sovradosaggio, i test di coagulazione possono aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Un test quantitativo del dTT calibrato o misurazioni ripetitive del dTT consentono di prevedere il momento in cui saranno raggiunti determinati livelli di dabigatran (vedere paragrafo 5.1), anche nel caso in cui siano state avviate misure aggiuntive, ad esempio la dialisi.

Un'eccessiva attività anticoagulante può richiedere l'interruzione del trattamento con dabigatran etexilato. Poiché dabigatran viene escreto prevalentemente per via renale, è necessario mantenere una diuresi adeguata. Poiché il legame con le proteine è basso, dabigatran può essere dializzato; l'esperienza clinica che dimostri l'utilità di questo approccio negli studi clinici è limitata (vedere paragrafo 5.2).

### Gestione delle complicanze emorragiche

In caso di complicazioni emorragiche, il trattamento con dabigatran etexilato deve essere interrotto e deve essere indagata la causa del sanguinamento. A seconda della situazione clinica, deve essere intrapreso un trattamento di supporto appropriato, come l'emostasi chirurgica e il ripristino del volume di

sangue, a discrezione del medico prescrittore. Per i pazienti adulti che necessitano di una rapida neutralizzazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran è disponibile un agente neutralizzante specifico (idarucizumab) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di dabigatran. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4).

Possono essere presi in considerazione i concentrati di fattori della coagulazione (attivati o non attivati) o il Fattore VIIa ricombinante. Esistono alcune prove sperimentali a sostegno del ruolo di questi medicinali nel contrastare l'effetto anticoagulante di dabigatran, ma i dati sulla loro utilità in ambito clinico e anche sul possibile rischio di tromboembolismo da rebound sono molto limitati. I test di coagulazione possono diventare inaffidabili dopo la somministrazione di concentrati di fattori di coagulazione indicati. Occorre prestare cautela nell'interpretazione di questi test. La somministrazione di concentrati piastrinici deve essere presa in considerazione anche nei casi in cui sia presente trombocitopenia o siano stati utilizzati medicinali antiaggreganti piastrinici a lunga durata d'azione. Tutti i trattamenti sintomatici devono essere somministrati secondo il giudizio del medico.

A seconda della disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si dovrebbe prendere in considerazione l'opportunità di consultare un esperto di coagulazione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori diretti della trombina, codice ATC: B01AE07.

#### Meccanismo d'azione

Dabigatran etexilato è un profarmaco di piccole dimensioni molecolari che non esercita alcuna attività farmacologica. Dopo la somministrazione orale, dabigatran etexilato viene rapidamente assorbito e convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi nel plasma e nel fegato. Dabigatran è un potente inibitore diretto, competitivo, reversibile della trombina ed è il principio attivo principale che si ritrova nel plasma. Poiché la trombina (serina proteasi) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione del trombo. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata alla fibrina e l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina.

#### Effetti farmacodinamici

Studi *in vivo* ed *ex vivo* su animali hanno dimostrato l'efficacia antitrombotica e l'attività anticoagulante di dabigatran dopo somministrazione endovenosa e di dabigatran etexilato dopo somministrazione orale in vari modelli animali di trombosì.

Esiste una chiara correlazione tra la concentrazione plasmatica di dabigatran e l'entità dell'effetto anticoagulante sulla base dei dati degli studi di fase II. Dabigatran prolunga il tempo di trombina (TT), ECT e aPTT.

Il Tempo di Trombina diluito (dTT), test quantitativo, calibrato, fornisce una stima della concentrazione plasmatica di dabigatran che può essere confrontata con le concentrazioni plasmatiche di dabigatran previste. Quando il test dTT calibrato fornisce un risultato di concentrazione plasmatica di dabigatran pari o inferiore al limite di quantificazione, si deve prendere in considerazione un ulteriore test di coagulazione come TT, ECT o aPTT.

L'ECT può fornire una misura diretta dell'attività degli inibitori diretti della trombina.

Il test aPTT è ampiamente disponibile e fornisce un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'effetto anticoagulante ottenuto con dabigatran. Tuttavia, il test aPTT ha una sensibilità limitata e non è adatto per una quantificazione precisa dell'effetto anticoagulante, soprattutto ad alte concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Sebbene valori elevati di aPTT debbano essere interpretati con cautela, un valore elevato di aPTT indica che il paziente è anticoagulato.

In generale, si può ritenere che queste misure dell'attività anticoagulante possano riflettere i livelli di

dabigatran e possano fornire una guida per la valutazione del rischio di sanguinamento, vale a dire che il superamento del 90° percentile dei livelli al tempo di valle di dabigatran o di un test di coagulazione come l'aPTT misurato al tempo di valle (per i valori soglia di aPTT vedere paragrafo 4.4, tabella 6) sono considerati associati a un aumento del rischio di sanguinamento.

#### *Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica*

Allo stato stazionario (dopo 3 giorni) la media geometrica della concentrazione plasmatica di picco di dabigatran, misurata circa 2 ore dopo la somministrazione di 220 mg di dabigatran etexilato, è stata di 70,8 ng/mL, con un intervallo di 35,2- 162 ng/mL (25°- 75° intervallo percentile). La media geometrica della concentrazione di valle di dabigatran, misurata alla fine dell'intervallo di dosaggio (cioè 24 ore dopo una dose di 220 mg di dabigatran), era in media di 22,0 ng/mL, con un intervallo di 13,0- 35,7 ng/mL (25°- 75° intervallo percentile).

In uno studio dedicato esclusivamente a pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina, CrCL 30- 50 mL/min) trattati con dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno, la media geometrica della concentrazione di valle di dabigatran misurata alla fine dell'intervallo di dosaggio, è stata in media di 47,5 ng/mL, con un intervallo di 29,6- 72,2 ng/mL (25°- 75° intervallo percentile).

Nei pazienti trattati per la prevenzione di TEV dopo chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio con 220 mg di dabigatran etexilato una volta al giorno,

- il 90° percentile delle concentrazioni plasmatiche di valle di dabigatran (20- 28 ore dopo la dose precedente), era di 67 ng/mL (vedere paragrafi 4.4 e 4.9),
- il 90° percentile di aPTT al tempo di valle (20- 28 ore dopo la dose precedente) era di 51 secondi, pari a 1,3 volte il limite superiore della norma.

L'ECT non è stato misurato nei pazienti trattati per la prevenzione di TEV dopo chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio con 220 mg di dabigatran etexilato una volta al giorno.

#### *Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio (SPAF)*

Allo stato stazionario la media geometrica della concentrazione plasmatica di picco di dabigatran, misurata circa 2 ore dopo la somministrazione di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno, è stata di 175 ng/mL, con un intervallo di 117- 275 ng/mL (25°- 75° percentile). La media geometrica della concentrazione di valle di dabigatran, misurata al mattino, alla fine dell'intervallo di somministrazione (cioè 12 ore dopo la dose serale di 150 mg di dabigatran), era in media di 91,0 ng/mL, con un intervallo di 61,0- 143 ng/mL (25°- 75° percentile).

Nei pazienti con FANV trattati per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica con 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno,

- il 90° percentile delle concentrazioni plasmatiche di valle di dabigatran, (10-16 ore dopo la dose precedente), era di circa 200 ng/mL,
- un ECT misurato al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente), elevato a circa 3 volte il limite superiore della norma si riferisce al 90° percentile osservato per un prolungamento dell'ECT di 103 secondi,
- un rapporto aPTT superiore a 2 volte il limite superiore della norma (prolungamento dell'aPTT di circa 80 secondi), al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente) riflette il 90° percentile delle osservazioni.

#### *Trattamento di TVP e di EP e prevenzione delle recidive di TVP e di EP negli adulti (TVP/EP)*

Nei pazienti trattati per TVP ed EP con 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno, la media geometrica della concentrazione di valle di dabigatran, misurata entro 10-16 ore dopo la dose, alla fine dell'intervallo di somministrazione (cioè 12 ore dopo la dose serale di 150 mg di dabigatran), è stata di 59,7 ng/ml, con un intervallo di 38,6- 94,5 ng/ml (25°- 75° percentile). Per il trattamento di TVP ed EP, con dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno,

- il 90° percentile delle concentrazioni plasmatiche di valle di dabigatran(10-16 ore dopo la dose

- precedente), era di circa 146 ng/ml,
- un ECT misurato al tempo di valle (10- 16 ore dopo la dose precedente), elevato a circa 2,3 volte il valore basale si riferisce al 90° percentile osservato per un prolungamento dell'ECT di 74 secondi,
- il 90° percentile dell'aPTT al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente) è stato di 62 secondi, pari a 1,8 volte rispetto al valore basale.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti trattati per la prevenzione delle recidive di TVP e PE con 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Origine etnica*

Non sono state osservate differenze etniche clinicamente rilevanti tra i pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi.

#### *Studi clinici nella profilassi di TEV a seguito di chirurgia maggiore di sostituzione di articolazione*

In 2 ampi studi randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco e di conferma della dose, i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica elettiva maggiore (uno per intervento di sostituzione del ginocchio e l'altro per intervento di sostituzione dell'anca) sono stati trattati con 75 mg o 110 mg di dabigatran etexilato entro 1-4 ore dall'intervento chirurgico, seguiti da 150 mg o 220 mg una volta al giorno, una volta assicurata l'emostasi, oppure enoxaparina 40 mg il giorno prima dell'intervento e successivamente tutti i giorni. Nello studio RE-MODEL (sostituzione del ginocchio) la durata del trattamento è stata di 6-10 giorni e nello studio RE-NOVATE (sostituzione dell'anca) 28-35 giorni. Sono stati trattati rispettivamente un totale di 2 076 (ginocchio) e 3 494 (anca) pazienti.

Il composito di tutti gli episodi di TEV (compresa EP, TVP prossimale e distale, sia sintomatica che asintomatica rilevata dalla venografia di routine) e la mortalità per tutte le cause costituivano l'end-point primario di entrambi gli studi. Il composito degli episodi di TEV maggiore (compresi EP e TVP prossimale, sia sintomatica che asintomatica rilevata dalla venografia di routine) e la mortalità correlata al TEV costituivano un end-point secondario considerato di maggiore rilevanza clinica. I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato che l'effetto antitrombotico di dabigatran etexilato 220 mg e 150 mg è statisticamente non inferiore a quello dell'enoxaparina sugli episodi di TEV totale e sulla mortalità per tutte le cause. La stima puntuale dell'incidenza di episodi maggiori di TEV e della mortalità correlata a TEV per la dose da 150 mg è stata leggermente peggiore rispetto all'enoxaparina (tabella 19). Risultati migliori si sono avuti con la dose da 220 mg, dove la stima puntuale degli episodi maggiori di TEV è risultata leggermente migliore rispetto all'enoxaparina (tabella 19).

Gli studi clinici sono stati condotti in una popolazione di pazienti con età media > 65 anni.

Negli studi clinici di fase 3 non sono state riscontrate differenze tra uomini e donne per quanto riguarda i dati di efficacia e sicurezza.

Nella popolazione di pazienti che ha partecipato agli studi RE-MODEL e RE-NOVATE (5 539 pazienti trattati), il 51% soffriva di ipertensione concomitante, il 9% di diabete concomitante, il 9% di coronaropatia concomitante e il 20% aveva una storia di insufficienza venosa. Nessuna di queste patologie ha mostrato un impatto sugli effetti di dabigatran sulla prevenzione del TEV o sulla frequenza di sanguinamento.

I dati relativi all'endpoint TEV maggiore e mortalità correlata a TEV erano omogenei rispetto all'endpoint primario di efficacia e sono mostrati nella tabella 19.

I dati relativi all'endpoint TEV totale e mortalità per tutte le cause sono riportati nella tabella 20.

I dati relativi agli endpoint di sanguinamenti giudicati maggiori sono riportati nella tabella 21.

**Tabella 19: Analisi di TEV maggiore e della mortalità correlata al TEV durante il periodo di trattamento negli studi di chirurgia ortopedica RE-MODEL e RE-NOVATE.**

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg una volta al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	909	888	917
Incidenza (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Rapporto di rischio rispetto a enoxaparina	0,78	1,09	
IC 95%	0,48-1,27	0,70-1,70	
RE-MODEL (ginocchio)			
N	506	527	511
Incidenza (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Rapporto di rischio rispetto a enoxaparina	0,73	1,08	
IC 95%	0,36-1,47	0,58-2,01	

**Tabella 20: Analisi di TEV totale e della mortalità per tutte le cause durante il periodo di trattamento negli studi di chirurgia ortopedica RE-NOVATE e RE-MODEL.**

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg una volta al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	880	874	897
Incidenza (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Rapporto di rischio rispetto a enoxaparina	0,9	1,28	
IC 95%	(0,63-1,29)	(0,93-1,78)	
RE-MODEL (ginocchio)			
N	503	526	512
Incidenza (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Rapporto di rischio rispetto a enoxaparina	0,97	1,07	
IC 95%	(0,82-1,13)	(0,92-1,25)	

**Tabella 21: Episodi di sanguinamento maggiore per trattamento nei singoli studi RE-MODEL e RE-NOVATE.**

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg una volta al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
Pazienti trattati N	1 146	1 163	1 154
Numero di ESM N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ginocchio)			
Pazienti trattati N	679	703	694
Numero di ESM N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

*Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio*

L'evidenza clinica dell'efficacia di dabigatran etexilato deriva dallo studio RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, a

gruppi paralleli che ha confrontato due dosi di dabigatran etexilato somministrato in cieco (110 mg e 150 mg due volte al giorno) rispetto a warfarin in aperto in pazienti con fibrillazione atriale a rischio moderato-alto di ictus ed embolia sistemica. L'obiettivo primario di questo studio era determinare se dabigatran etexilato fosse non inferiore a warfarin nel ridurre il tasso dell'endpoint composito di ictus ed embolia sistemica. È stata anche valutata la superiorità statistica.

Nello studio RE-LY, sono stati randomizzati in totale 18 113 pazienti, con un'età media di 71,5 anni e un punteggio medio CHADS<sub>2</sub> di 2,1. La popolazione di pazienti era composta per il 64% da maschi, per il 70% da caucasici e per il 16% da asiatici.

Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale media di tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR 2-3) è stata del 64,4% (TTR mediano 67%).

Lo studio RE-LY ha dimostrato che dabigatran etexilato, alla dose di 110 mg due volte al giorno, è non inferiore a warfarin nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei soggetti con fibrillazione atriale, con un rischio ridotto di ICH, sanguinamento totale e sanguinamento maggiore. La dose di 150 mg due volte al giorno riduce significativamente il rischio di ictus ischemico ed emorragico, morte vascolare, ICH e sanguinamento totale rispetto a warfarin. L'incidenza di sanguinamento maggiore con questa dose era paragonabile a quella di warfarin. L'incidenza dell'infarto miocardico era leggermente aumentata con dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno e 150 mg due volte al giorno rispetto a warfarin (hazard ratio 1,29; p=0,0929 e hazard ratio 1,27; p=0,1240, rispettivamente). Con il miglioramento del monitoraggio dell'INR, i benefici osservati con dabigatran etexilato rispetto a warfarin diminuiscono.

Le tabelle 22-24 mostrano i dettagli dei risultati chiave nella popolazione complessiva:

**Tabella 22: Analisi della prima insorgenza di ictus o embolia sistemica (endpoint primario) durante il periodo dello studio iRE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno</b>	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Soggetti randomizzati	6 015	6 076	6 022
Ictus e/o sistemico embolia			
Incidenza (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Rischio relativo rispetto a	0,89 (0,73-1,09)	0,65 (0,52-0,81)	
valore di p per superiorità	p=0,2721	p=0,0001	

% si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

**Tabella 23: Analisi della prima insorgenza di ictus ischemico o emorragico durante il periodo dello studio RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno</b>	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Soggetti randomizzati	6 015	6 076	6 022
Ictus			
Incidenza (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,91 (0,74-1,12)	0,64 (0,51-0,81)	
valore di p	0,3553	0,0001	
Embolia sistemica			
Incidenza (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)

Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,71 (0,37-1,38)	0,61 (0,30-1,21)	
valore di p	0,3099	0,1582	
Ictus ischemico			
Incidenza (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	1,13 (0,89-1,42)	0,76 (0,59-0,98)	
valore di p	0,3138	0,0351	
Ictus emorragico			
Incidenza (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,31 (0,17-0,56)	0,26 (0,14-0,49)	
valore di p	0,0001	< 0,0001	

% si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

**Tabella 24: Analisi dell'incidenza di mortalità per tutte le cause e della mortalità cardiovascolare durante il periodo dello studio RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno</b>	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Soggetti randomizzati	6 015	6 076	6 022
Mortalità per tutte le cause			
Incidenza (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,91 (0,80-1,03)	0,88 (0,77-1,00)	
valore di p	0,1308	0,0517	
Mortalità vascolare			
Incidenza (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Rapporto di rischio vs. warfarin (IC 95%)	0,90 (0,77-1,06)	0,85 (0,72-0,99)	
valore di p	0,2081	0,0430	

% si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Le tabelle 25-26 mostrano i risultati dell'endpoint primario di efficacia e sicurezza nelle sottopopolazioni rilevanti. Per l'endpoint primario, ictus ed embolia sistemica, non sono stati individuati sottogruppi (età, peso, sesso, funzionalità renale, etnia, ecc.) con un rapporto di rischio diverso rispetto al warfarin.

**Tabella 25: Rischio relativo e IC 95% di ictus/embolia sistemica per sottogruppi.**

<b>Endpoint</b>	<b>Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin</b>	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin</b>
<b>Età (anni)</b>		
< 65	1,10 (0,64-1,87)	0,51 (0,26-0,98)
$65 \leq e < 75$	0,86 (0,62-1,19)	0,67 (0,47-0,95)
$\geq 75$	0,88 (0,66-1,17)	0,68 (0,50-0,92)
$\geq 80$	0,68 (0,44-1,05)	0,67 (0,44-1,02)
<b>CrCL(mL/min)</b>		
$30 \leq e < 50$	0,89 (0,61-1,31)	0,48 (0,31-0,76)
$50 \leq e < 80$	0,91 (0,68-1,20)	0,65 (0,47-0,88)
$\geq 80$	0,81 (0,51-1,28)	0,69 (0,43-1,12)

Per l'endpoint primario di sicurezza sanguinamento maggiore si è verificata un'interazione tra effetto del trattamento ed età. Il rischio relativo di sanguinamento con dabigatran rispetto a warfarin è aumentato con l'età. Il rischio relativo era più alto nei pazienti di età inferiore a 75 anni. L'uso concomitante di antiaggreganti piastrinici ASA o clopidogrel approssimativamente raddoppia l'incidenza di ESM sia con dabigatran etexilato che con warfarin. Non è stata riscontrata alcuna interazione significativa degli effetti del trattamento con i sottogruppi della funzionalità renale e del punteggio CHADS<sub>2</sub>.

**Tabella 26: Rischio relativo e IC al 95% di sanguinamenti maggiori per sottogruppi.**

Endpoint	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin
<b>Età (anni)</b>		
< 65	0,32 (0,18-0,57)	0,35 (0,20-0,61)
65 ≤ e < 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 ≤ e < 50	1,02 (0,79-1,32)	0,94 (0,73-1,22)
50 ≤ e < 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)
Utilizzo di ASA	0,84 (0,69-1,03)	0,97 (0,79-1,18)
Utilizzo di clopidogrel	0,89 (0,55-1,45)	0,92 (0,57-1,48)

*RELY-ABLE (Studio multicentrico di estensione a lungo termine del trattamento con dabigatran in pazienti con fibrillazione atriale che hanno completato lo studio RE-LY)*

L'estensione dello studio RE-LY (RELY-ABLE) ha fornito ulteriori dati di sicurezza per una coorte di pazienti che ha continuato ad assumere la stessa dose di dabigatran etexilato assegnata nello studio RE-LY. I pazienti erano eleggibili per lo studio RELY-ABLE se non avevano interrotto definitivamente il medicinale in studio al momento della visita finale dello studio RE-LY. I pazienti arruolati hanno continuato a ricevere, in doppio cieco, la stessa dose di dabigatran etexilato alla quale erano stati randomizzati nello studio RE-LY, fino a 43 mesi di follow-up dopo RE-LY (follow-up medio totale RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 anni). Sono stati arruolati 5 897 pazienti, che rappresentano il 49% dei pazienti originariamente randomizzati a ricevere dabigatran etexilato in RE-LY e l'86% dei pazienti eleggibili per RELY-ABLE.

Durante gli ulteriori 2,5 anni di trattamento nel corso dello studio RELY-ABLE, con un'esposizione massima di oltre 6 anni (esposizione totale in RELY + RELY-ABLE), il profilo di sicurezza a lungo termine di dabigatran etexilato è stato confermato per entrambi i dosaggi 110 mg bid e 150 mg bid. Non ci sono state nuove evidenze sulla sicurezza.

L'incidenza di eventi di outcome, tra cui eventi di sanguinamento maggiore e altri eventi di sanguinamento, è risultata coerente con quanto osservato in RE-LY.

#### *Dati degli studi non interventistici*

Uno studio non interventistico (GLORIA-AF) ha raccolto in modo prospettico (nella sua seconda fase) dati di sicurezza ed efficacia in pazienti con FANV di nuova diagnosi in trattamento con dabigatran etexilato in un contesto real world. Lo studio ha incluso 4 859 pazienti in trattamento con dabigatran etexilato (55% trattati con 150 mg bid, 43% trattati con 110 mg bid, 2% trattati con 75 mg bid). I pazienti sono stati seguiti per 2 anni. I punteggi medi CHADS<sub>2</sub> e HAS-BLED erano rispettivamente 1,9 e 1,2. Il tempo medio di follow-up in terapia è stato 18,3 mesi. Si sono verificati 0,97 sanguinamenti maggiori per 100 anni-paziente. Sono stati segnalati 0,46 sanguinamenti potenzialmente fatali per 100 anni-paziente, 0,17 emorragie intracraniche per 100 anni-paziente e 0,60 sanguinamenti gastrointestinali per 100 anni-paziente. Si sono verificati 0,65 ictus per 100 anni-paziente.

Inoltre, in uno studio non interventistico [Graham DJ et al, Circulation. 2015;131:157-164] su oltre 134 000 pazienti anziani con FANV negli Stati Uniti (con un contributo di oltre 37 500 anni-paziente di tempo di follow-up in terapia) dabigatran etexilato (84% di pazienti trattati con 150 mg bid, 16% di pazienti trattati con 75 mg bid) è stato associato a un rischio ridotto di ictus ischemico (hazard ratio 0,80, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0,67-0,96), emorragia intracranica (hazard ratio 0,34, IC

0,26-0,46), e mortalità (hazard ratio 0,86, IC 0,77-0,96) e aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (hazard ratio 1,28, IC 1,14-1,44) rispetto a warfarin. Non è stata riscontrata alcuna differenza per i sanguinamenti maggiori (hazard ratio 0,97, IC 0,88-1,07).

Queste osservazioni in contesti real world sono coerenti con il profilo di sicurezza ed efficacia dimostrato per dabigatran etexilato nello studio RE-LY in questa indicazione.

#### *Pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) con stent*

È stato condotto uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione degli endpoint in cieco (PROBE) (Fase IIIb) su 2 725 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con stent (RE-DUAL PCI) per valutare la duplice terapia con dabigatran etexilato (110 mg o 150 mg bid) più clopidogrel o ticagrelor (antagonista del recettore P2Y12) rispetto alla triplice terapia con warfarin (aggiustato per un INR 2,0-3,0) più clopidogrel o ticagrelor e ASA. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg bid, la duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg bid o la triplice terapia con warfarin. I pazienti anziani al di fuori degli Stati Uniti (età  $\geq$  80 anni di età per tutti i Paesi, età  $\geq$  70 anni per il Giappone) sono stati randomizzati al gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg o al gruppo trattato con triplice terapia con warfarin. L'endpoint primario era un endpoint combinato di sanguinamenti maggiori secondo la definizione ISTH o di eventi di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevanti.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del 15,4% (151 pazienti) nel gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg rispetto al 26,9% (264 pazienti) nel gruppo trattato con triplice terapia con warfarin (HR 0,52; IC 95% 0,42, 0,63;  $P < 0,0001$  per la non inferiorità e  $P < 0,0001$  per la superiorità) e del 20,2% (154 pazienti) nel gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg rispetto al 25,7% (196 pazienti) nel corrispondente gruppo trattato con triplice terapia con warfarin (HR 0,72; IC 95% 0,58, 0,88;  $P < 0,0001$  per la non inferiorità e  $P=0,002$  per la superiorità). Nell'ambito dell'analisi descrittiva, gli eventi di sanguinamento maggiore TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) sono stati inferiori in entrambi i gruppi trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato rispetto al gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin: 14 eventi (1,4%) nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg rispetto a 37 eventi (3,8%) nel gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,37; IC al 95% 0,20, 0,68;  $P=0,002$ ) e 16 eventi (2,1%) nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg rispetto a 30 eventi (3,9%) nel corrispondente gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,51; IC al 95% 0,28, 0,93;  $P=0,03$ ). Per entrambi i gruppi trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato sono stati riscontrati tassi inferiori di emorragia intracranica rispetto al corrispondente gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin: 3 eventi (0,3%) nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato da 110 mg rispetto a 10 eventi (1,0%) nel gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,30; IC al 95% 0,08, 1,07;  $P=0,06$ ) e 1 evento (0,1%) nel gruppo nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato da 150 mg rispetto a 8 eventi (1,0%) nel corrispondente gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,12; IC al 95% 0,02, 0,98;  $P=0,047$ ). L'incidenza dell'endpoint composito di efficacia relative a mortalità, eventi tromboembolici (infarto del miocardio, ictus o embolia sistemica) o rivascolarizzazione non pianificata nei due gruppi combinati trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato era non inferiore a quella del gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (rispettivamente 13,7% vs. 13,4%; HR 1,04; IC al 95% 0,84, 1,29;  $P=0,0047$  per la non-inferiorità). Non ci sono state differenze statistiche nei singoli componenti degli endpoint di efficacia tra i due gruppi trattati con la duplice terapia di dabigatran etexilato e il gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin.

Questo studio ha dimostrato che, nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a PCI con stent, il trattamento con la duplice terapia con dabigatran etexilato e un antagonista del recettore P2Y12 ha ridotto significativamente il rischio di sanguinamenti rispetto al trattamento con la triplice terapia con warfarin, con una non-inferiorità per l'endpoint composito di eventi tromboembolici.

#### *Trattamento di TVP e di EP negli adulti (trattamento di TVP/EP)*

L'efficacia e la sicurezza sono state analizzate in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco,

a gruppi paralleli e replicati, RE-COVER e RE-COVER II. Questi studi hanno confrontato dabigatran etexilato (150 mg bid) con warfarin (INR target 2,0-3,0) in pazienti con TVP e/o EP acuta. L'obiettivo primario di questi studi era determinare se dabigatran etexilato non fosse inferiore al warfarin nel ridurre l'insorgenza dell'endpoint primario, ovvero il composito di recidiva di TVP e/o EP sintomatica e di morti correlate entro i 6 mesi di trattamento.

Negli studi RE-COVER e RE-COVER II aggregati, sono stati randomizzati in totale 5 153 pazienti e ne sono stati trattati 5 107.

La durata del trattamento con la dose fissa di dabigatran è stata di 174,0 giorni senza monitoraggio della coagulazione. Per i pazienti randomizzati a warfarin, il tempo mediano nell'intervallo terapeutico (INR 2,0-3,0) è stato del 60,6%.

Gli studi hanno dimostrato che il trattamento con dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno era non inferiore al trattamento con warfarin (margine di non inferiorità per RE-COVER e RE-COVER II: 3,6 per la differenza di rischio e 2,75 per l'hazard ratio).

**Tabella 27: Analisi degli endpoint primari e secondari di efficacia (TEV è un composito di TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi combinata degli studi RE- COVER e RE-COVER II.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Pazienti trattati	2 553	2 554
Recidive di TEV sintomatica e morte correlata a TEV	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Rapporto di rischio vs warfarin (intervallo di confidenza al 95%)	1,09 (0,77-1,54)	
Endpoint secondari di efficacia		
Recidive di TEV sintomatica e morti per tutte le cause	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Intervallo di confidenza al 95%	3,52-5,13	3,34-4,91
TVP sintomatica	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Intervallo di confidenza al 95%	1,29-2,35	1,09-2,08
EP sintomatica	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,70-1,54	0,67-1,49
Morti correlate a TEV	4 (0,2%)	3 (0,1%)

Intervallo di confidenza al 95%	0,04-0,40	0,02-0,34
Morti per tutte le cause	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Intervallo di confidenza al 95%	1,49-2,62	1,52-2,66

*Prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (prevenzione di TVP/EP)*

Sono stati condotti due studi randomizzati, a gruppi paralleli e in doppio cieco, in pazienti precedentemente trattati con terapia anticoagulante. RE-MEDY, studio controllato con warfarin, ha arruolato pazienti già trattati da 3 a 12 mesi che necessitavano di un ulteriore trattamento anticoagulante e RE-SONATE, studio controllato con placebo, ha arruolato pazienti già trattati da 6 a 18 mesi con inibitori della vitamina K.

L'obiettivo dello studio RE-MEDY è stato quello di confrontare la sicurezza e l'efficacia di dabigatran etexilato per via orale (150 mg bid) rispetto al warfarin (INR target 2,0-3,0) per il trattamento a lungo termine e la prevenzione delle recidive di TVP e/o EP sintomatiche. Un totale di 2 866 pazienti sono stati randomizzati e 2 856 pazienti sono stati trattati. La durata del trattamento con dabigatran etexilato variava da 6 a 36 mesi (mediana 534,0 giorni). Per i pazienti randomizzati a warfarin, il tempo mediano nell'intervallo terapeutico (INR 2,0-3,0) è stato del 64,9%.

RE-MEDY ha dimostrato che il trattamento con dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno era non inferiore a quello con warfarin (margine di non inferiorità: 2,85 per l'hazard ratio e 2,8 per la differenza di rischio).

**Tabella 28: Analisi degli endpoint primari e secondari di efficacia (TEV è un insieme di TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi dello studio RE-MEDY.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Pazienti trattati	1 430	1 426
Recidive di TEV sintomatico e morti correlate a TEV	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Rapporto di rischio vs warfarin (intervallo di confidenza al 95%)	1,44 (0,78-2,64)	
Margine di non inferiorità	2,85	
Pazienti con evento a 18 mesi	22	17
Rischio cumulativo a 18 mesi (%)	1,7	1,4
Differenza di rischio rispetto a warfarin (%)	0,4	
Intervallo di confidenza al 95%		
Margine di non inferiorità	2,8	
Endpoint secondari di efficacia		
Recidive di TEV sintomatico e morti per tutte le cause	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Intervallo di confidenza al 95%	2,12-3,95	1,77-3,48

TVP sintomatica	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,69-1,90	0,49-1,55
EP sintomatica	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,34-1,28	0,11-0,82
Morti correlate a TEV	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,00-0,39	0,00-0,39
Morti per tutte le cause	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,69-1,90	0,80-2,07

L'obiettivo dello studio RE-SONATE è stato quello di valutare la superiorità di dabigatran etexilato rispetto al placebo nella prevenzione delle recidive di TEV e/o EP sintomatiche in pazienti che avevano già completato da 6 a 18 mesi di trattamento con AVK. La terapia prevista era di 6 mesi di dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno senza necessità di monitoraggio.

Lo studio RE-SONATE ha dimostrato che dabigatran etexilato è superiore al placebo nella prevenzione delle recidive di episodi di TVP/EP sintomatiche, comprese morti per cause non spiegate, con una riduzione del rischio dal 5,6% allo 0,4% (riduzione del rischio relativo del 92% in base all'hazard ratio) durante il periodo di trattamento ( $p < 0,0001$ ). Tutte le analisi secondarie e di sensibilità dell'endpoint primario e di tutti gli endpoint secondari hanno dimostrato la superiorità di dabigatran etexilato rispetto al placebo. Lo studio prevedeva un follow-up osservazionale di 12 mesi dopo la conclusione del trattamento. Dopo la sospensione del trattamento, l'effetto si è mantenuto fino alla fine del follow-up, indicando che l'effetto iniziale del trattamento con dabigatran etexilato è stato sostenuto. Non è stato osservato alcun effetto rebound. Alla fine del follow-up gli eventi di TEV nei pazienti trattati con dabigatran etexilato sono stati il 6,9% rispetto al 10,7% del gruppo placebo (hazard ratio 0,61 (IC 95% 0,42, 0,88),  $p=0,0082$ ).

**Tabella 29: Analisi degli endpoint primari e secondari di efficacia (TEV è un composto di TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi dello studio RE-SONATE.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Placebo</b>
Pazienti trattati	681	662
Recidive di TEV sintomatiche e morti correlate	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Hazard Ratio vs placebo (intervallo di confidenza al 95%)	0,08 (0,02-0,25)	
Valore di p per la superiorità	< 0,0001	
Endpoint secondari di efficacia		
Recidive di TEV e morti per tutte le cause	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,09-1,28	3,97-7,62
TVP sintomatica	2 (0,3%)	23 (3,5%)

Intervallo di confidenza al 95%	0,04-1,06	2,21-5,17
EP sintomatica	1 (0,1%)	14 (2,1%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,00-0,82	1,16-3,52
Morti correlate a TEV	0 (0)	0 (0)
Intervallo di confidenza al 95%	0,00-0,54	0,00-0,56
Morti non spiegate	0 (0)	2 (0,3%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,00-0,54	0,04-1,09
Morti per tutte le cause	0 (0)	2 (0,3%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,00-0,54	0,04-1,09

*Studi clinici per la prevenzione del tromboembolismo nei pazienti portatori di protesi valvolari cardiache*

Uno studio di fase II ha esaminato dabigatran etexilato e warfarin in un totale di 252 pazienti che sono stati sottoposti in parte a impianto recente di valvola meccanica (cioè sono stati arruolati entro l'attuale degenza ospedaliera) e in parte a impianto chirurgico di valvola cardiaca meccanica da più di tre mesi. Sono stati osservati più eventi tromboembolici (principalmente ictus e trombosi sintomatica/asintomatica della valvola protesica) e più eventi di sanguinamento con dabigatran etexilato rispetto a warfarin. Nei pazienti dell'immediato post-operatorio, i sanguinamenti maggiori si sono manifestati prevalentemente come versamenti pericardici emorragici, in particolare nei pazienti che hanno iniziato dabigatran etexilato precocemente (cioè al 3° giorno) dopo l'intervento chirurgico di impianto di protesivalvolare cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Studi clinici nella profilassi di TEV a seguito di chirurgia maggiore di sostituzione di articolazione

Prevenzione di ictus e di embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con dabigatran etexilato in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'indicazione prevenzione primaria di episodi di TEV in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio e per l'indicazione prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti con FANV (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici

Lo studio DIVERSITY è stato condotto per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di dabigatran etexilato rispetto alla terapia (standard of care, SOC) nel trattamento di TEV in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età. Lo studio è stato disegnato come uno studio in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli, di non-inferiorità. I pazienti arruolati sono stati randomizzati secondo uno schema 2:1 a ricevere una formulazione appropriata per l'età (capsule, granuli rivestiti o soluzione orale) di dabigatran etexilato (dosi aggiustate in base all'età e al peso) o la SOC, costituita da eparine a basso peso molecolare (EBPM) o antagonisti della vitamina K (AVK) o fondaparinux (1 paziente di 12 anni di età). L'endpoint primario era un endpoint composito di pazienti con risoluzione completa del trombo, assenza di TEV ricorrente e di mortalità correlata a TEV. I criteri di esclusione includevano meningite attiva, encefalite

e accesso intracranico.

In totale, sono stati randomizzati 267 pazienti. Di questi, 176 pazienti sono stati trattati con dabigatran etexilato e 90 pazienti in accordo alla SOC (1 paziente randomizzato non è stato trattato). Centosessantotto pazienti avevano da 12 a meno di 18 anni di età, 64 pazienti da 2 a meno di 12 anni di età e 35 pazienti avevano meno di 2 anni di età.

Dei 267 pazienti randomizzati, 81 pazienti (45,8%) nel gruppo dabigatran etexilato e 38 pazienti (42,2%) nel gruppo che ha ricevuto la SOC hanno soddisfatto i criteri per l'endpoint primario composito (risoluzione completa del trombo, assenza di TEV ricorrente e assenza di TEV correlato alla mortalità). La differenza di tasso corrispondente ha dimostrato la non inferiorità di dabigatran etexilato rispetto alla SOC. In generale, sono stati osservati risultati coerenti anche in tutti i sottogruppi: non sono state riscontrate differenze significative nell'effetto del trattamento tra i sottogruppi in base all'età, al sesso, alla provenienza geografica e alla presenza di determinati fattori di rischio. Per i 3 diversi strati di età, le percentuali di pazienti che hanno soddisfatto l'endpoint primario di efficacia nei gruppi dabigatran etexilato e SOC sono state rispettivamente 13/22 (59,1%) e 7/13 (53,8%) per i pazienti di età compresa tra la nascita e < 2 anni, 21/43 (48,8%) e 12/21 (57,1%) per i pazienti di età compresa tra i 2 e < 12 anni, e 47/112 (42,0%) e 19/56 (33,9%) per i pazienti di età compresa tra i 12 e < 18 anni.

Sanguinamenti maggiori accertati sono stati riportati in 4 pazienti (2,3%) nel gruppo trattato con dabigatran etexilato e in 2 pazienti (2,2%) nel gruppo trattato con la SOC. Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa del tempo trascorso al primo evento di sanguinamento maggiore. Trentotto pazienti (21,6%) nel braccio trattato con dabigatran etexilato e 22 pazienti (24,4%) nel braccio trattato con la SOC hanno avuto un qualsiasi sanguinamento accertato, la maggior parte dei quali classificati come minori. L'endpoint combinato di sanguinamento maggiore (ESM) o sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante (CRNM) (durante il trattamento) è stato riportato per 6 (3,4%) pazienti nel gruppo trattato con dabigatran etexilato e 3 (3,3%) pazienti nel gruppo trattato con la SOC.

È stato condotto uno studio di sicurezza prospettico di coorte in aperto, a braccio singolo, multicentrico, di fase III (1160.108) per valutare la sicurezza di dabigatran etexilato nella prevenzione del TEV ricorrente in pazienti pediatriche dalla nascita a meno di 18 anni. I pazienti che necessitavano di un'ulteriore anticoagulazione a causa della presenza di un fattore di rischio clinico dopo il completamento del trattamento iniziale per TEV confermato (da almeno 3 mesi) o dopo il completamento dello studio DIVERSITY sono stati ammessi allo studio. I pazienti idonei hanno ricevuto dosi aggiustate in base all'età e al peso di una formulazione appropriata per l'età (capsule, granuli rivestiti o soluzione orale) di dabigatran etexilato fino alla risoluzione del fattore di rischio clinico o fino a un massimo di 12 mesi. Gli endpoint primari dello studio comprendevano la recidiva di TEV, i sanguinamenti maggiori e minori e la mortalità (complessiva e correlata a eventi trombotici o tromboembolici) a 6 e 12 mesi. Gli eventi di outcome sono stati valutati da un comitato di valutazione indipendente in cieco.

Complessivamente, 214 pazienti sono entrati nello studio; tra questi, 162 pazienti nella fascia di età 1 (da 12 a meno di 18 anni), 43 pazienti nella fascia di età 2 (da 2 a meno di 12 anni) e 9 pazienti nella fascia di età 3 (dalla nascita a meno di 2 anni). Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) hanno avuto un episodio di TEV ricorrente confermato entro i primi 12 mesi dall'inizio del trattamento. Durante il periodo di trattamento, 48 pazienti (22,5%) hanno avuto sanguinamenti confermati nei primi 12 mesi. La maggior parte dei sanguinamenti è stata di lieve entità. In 3 pazienti (1,4%), si è verificato un sanguinamento maggiore confermato entro i primi 12 mesi. In 3 pazienti (1,4%), nei primi 12 mesi è stato segnalato un sanguinamento CRNM confermato. Non si sono verificati decessi in corso di trattamento. Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) hanno sviluppato una sindrome post-trombotica (PTS) o hanno avuto un peggioramento della PTS nei primi 12 mesi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, dabigatran etexilato viene rapidamente e completamente convertito in dabigatran, che è la forma attiva nel plasma. La scissione del profarmaco dabigatran etexilato per idrolisi catalizzata da esterasi al principio attivo dabigatran è la reazione metabolica predominante. La biodisponibilità assoluta di dabigatran dopo la somministrazione orale di dabigatran etexilato è stata di circa il 6,5%. Dopo la somministrazione orale di dabigatran

etexilato in volontari sani, il profilo farmacocinetico di dabigatran nel plasma è caratterizzato da un rapido aumento delle concentrazioni plasmatiche con  $C_{max}$  raggiunta entro 0,5-2,0 ore dalla somministrazione.

### Assorbimento

Uno studio che ha valutato l'assorbimento post-operatorio di dabigatran etexilato, 1- 3 ore dopo l'intervento chirurgico, ha dimostrato un assorbimento relativamente lento rispetto a quello riscontrato nei volontari sani, mostrando un profilo concentrazione plasmatica-tempo regolare senza elevati picchi di concentrazione plasmatica. Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte a 6 ore dalla somministrazione nel periodo postoperatorio a causa di fattori quali anestesia, paresi gastrointestinale ed effetti chirurgici indipendentemente dalla formulazione orale del medicinale. In un ulteriore studio è stato dimostrato che un assorbimento lento e ritardato è solitamente presente solo il giorno dell'intervento. Nei giorni successivi l'assorbimento di dabigatran è rapido, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 2 ore dopo la somministrazione del medicinale.

Il cibo non influisce sulla biodisponibilità di dabigatran etexilato, ma ritarda di 2 ore il tempo di raggiungimento del picco delle concentrazioni plasmatiche. La  $C_{max}$  e l'AUC erano proporzionali alla dose.

Quando i pellet vengono assunti senza l'involucro della capsula di idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), la biodisponibilità orale può aumentare del 75% dopo una singola dose e del 37% allo stato stazionario rispetto alla formulazione di riferimento in capsule. Pertanto, l'integrità delle capsule HPMC deve essere sempre preservata nell'uso clinico per evitare un aumento involontario della biodisponibilità di dabigatran etexilato (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

È stato osservato un basso legame (34-35%), indipendente dalla concentrazione, di dabigatran alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione di dabigatran pari a 60- 70 L superava il volume dell'acqua corporea totale, indicando una moderata distribuzione tissutale di dabigatran.

### Biotrasformazione

Il metabolismo e l'escrezione di dabigatran sono stati studiati dopo la somministrazione di una singola dose endovenosa di dabigatran radiomarcato in soggetti sani di sesso maschile. Dopo una dose endovenosa, la radioattività derivata da dabigatran è stata eliminata principalmente nelle urine (85%). L'escrezione fecale ha rappresentato il 6% della dose somministrata. Il recupero della radioattività totale variava dall'88- al 94% della dose somministrata entro 168 ore dalla somministrazione.

Dabigatran è soggetto a coniugazione formando acilglucuronidi farmacologicamente attivi. Esistono quattro isomeri posizionali, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronide, ciascuno dei quali rappresenta meno del 10% del totale di dabigatran nel plasma. Tracce di altri metaboliti sono rilevabili solo con metodi analitici altamente sensibili. Dabigatran viene eliminato principalmente in forma immodificata nelle urine, a una velocità di circa 100 mL/min corrispondente alla velocità di filtrazione glomerulare.

### Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di dabigatran hanno mostrato un declino bi-esponenziale con un'emivita media terminale di 11 ore in soggetti anziani sani. Dopo dosi multiple è stata osservata un'emivita terminale di circa 12- 14 ore. L'emivita era indipendente dalla dose. L'emivita è prolungata in caso di compromissione della funzionalità renale, come indicato nella tabella 30.

### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza renale*

Negli studi di fase I l'esposizione (AUC) a dabigatran dopo la somministrazione orale di dabigatran

etexilato è circa 2,7 volte superiore nei volontari adulti con insufficienza renale moderata (CrCL tra 30 e 50 mL/min) rispetto a quelli senza insufficienza renale.

In un ristretto numero di volontari adulti con grave insufficienza renale (CrCL 10- 30 mL/min), l'esposizione (AUC) a dabigatran è stata circa 6 volte superiore e l'emivita circa 2 volte più lunga di quella osservata in una popolazione senza insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

**Tabella 30: Emivita di dabigatran totale in soggetti sani ed in soggetti con funzionalità renale compromessa.**

<b>Velocità di filtrazione glomerulare (CrCL<sub>s</sub>) [mL/min]</b>	<b>Emivita gMedia (gCV %; intervallo) [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)

Inoltre, l'esposizione a dabigatran (al tempo di valle e al picco) è stata valutata in uno studio farmacocinetico prospettico in aperto randomizzato su pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con compromissione renale severa (definita come clearance della creatinina [CrCl] pari a 15- 30 mL/min) che assumevano dabigatran etexilato 75 mg due volte al giorno. Questo regime posologico ha determinato una media geometrica della concentrazione di valle di 155 ng/ml (gCV pari al 76,9%), misurata immediatamente prima della somministrazione della dose successiva e una media geometrica della concentrazione di picco di 202 ng/ml (gCV pari al 70,6%) misurata due ore dopo la somministrazione dell'ultima dose.

La clearance di dabigatran mediante emodialisi è stata studiata in 7 pazienti adulti con insufficienza renale cronica allo stadio terminale (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) senza fibrillazione atriale. La dialisi è stata condotta ad una velocità di flusso di dialisato di 700 mL/min, per una durata di quattro ore e ad una velocità di flusso ematico di 200 mL/min o 350- 390 mL/min. Ciò ha comportato una rimozione rispettivamente del 50-60% delle concentrazioni di dabigatran. La quantità di sostanza eliminata dalla dialisi è proporzionale alla velocità del flusso sanguigno fino a una velocità di 300 mL/min. L'attività anticoagulante di dabigatran è diminuita con la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e la relazione PK/PD non è stata influenzata dalla procedura.

La CrCL mediana nello studio RE-LY era di 68,4 mL/min. Quasi la metà (45,8%) dei pazienti con RE-LY aveva una CrCL > 50- < 80 mL/min. I pazienti con compromissione renale moderata (CrCL tra 30 e 50 mL/min) avevano in media concentrazioni plasmatiche di dabigatran pre- e post-dose rispettivamente superiori di 2,29 volte e 1,81 volte, rispetto ai pazienti senza compromissione renale (CrCL ≥ 80 mL/min).

La CrCL mediana nello studio RE-COVER era di 100,4 mL/min. Il 21,7% dei pazienti aveva una compromissione renale lieve (CrCL > 50- < 80 mL/min) e il 4,5% dei pazienti aveva compromissione renale moderata (CrCL tra 30 e 50 mL/min). I pazienti con compromissione renale lieve e moderata presentavano, allo stato stazionario, concentrazioni plasmatiche di dabigatran pre-dose in media rispettivamente 1,8 volte e 3,6 volte superiori, rispetto ai pazienti con CrCL > 80 mL/min. Valori simili per la CrCL sono stati riscontrati nello studio RE-COVER II.

La CrCL mediana negli studi RE-MEDY e RE-SONATE era rispettivamente 99,0 mL/min e 99,7 mL/min. Il 22,9% e il 22,5% dei pazienti aveva una CrCL > 50- < 80 mL/min, e il 4,1% e il 4,8% aveva una CrCL compresa tra 30 e 50 mL/min negli studi RE-MEDY e RE-SONATE.

*Pazienti anziani*

Studi specifici di farmacocinetica di fase I su soggetti anziani hanno mostrato un aumento del 40-60% dell'AUC e di oltre il 25% della  $C_{max}$  rispetto ai soggetti giovani. L'effetto dell'età sull'esposizione a dabigatran è stato confermato nello studio RE-LY con una concentrazione di valle superiore di circa il 31% per i soggetti  $\geq 75$  anni e un livello di valle inferiore di circa il 22% per i soggetti  $< 65$  anni rispetto ai soggetti tra 65 e 75 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Non è stata osservata alcuna variazione nell'esposizione a dabigatran in 12 soggetti adulti con insufficienza epatica moderata (Child Pugh B) rispetto a 12 soggetti di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Peso corporeo*

Le concentrazioni di valle di dabigatran sono risultate inferiori di circa il 20% nei pazienti adulti con peso corporeo  $> 100$  kg rispetto ai pazienti con peso corporeo compreso tra 50 e 100 kg. La maggior parte (80,8%) dei soggetti apparteneva alla categoria  $\geq 50$  kg e  $< 100$  kg, senza una chiara differenza rilevabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Sono disponibili dati clinici limitati in pazienti adulti di peso  $< 50$  kg.

#### *Genere*

L'esposizione al principio attivo negli studi di prevenzione primaria degli episodi di TEV è stata superiore del 40-50% circa nei pazienti di sesso femminile e non si raccomanda alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, le femmine presentavano in media concentrazioni di valle e post-dose superiori del 30%. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### *Origine etnica*

Non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti tra i pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi per quanto riguarda la farmacocinetica e la farmacodinamica di dabigatran.

#### *Popolazione pediatrica*

La somministrazione orale di dabigatran etexilato secondo l'algoritmo di dosaggio definito dal protocollo ha determinato un'esposizione compresa nell'intervallo osservato negli adulti con TVP/EP. Sulla base dell'analisi dei dati aggregate di farmacocinetica degli studi DIVERSITY e 1160.108, le medie geometriche delle esposizioni al tempo di valle osservate sono state di 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL e 99,1 ng/mL rispettivamente in pazienti pediatriche con TEV da 0 a  $< 2$  anni, da 2 a  $< 12$  anni e da 12 a  $< 18$  anni.

#### Interazioni farmacocinetiche

Gli studi di interazione *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione o induzione dei principali isoenzimi del citocromo P450. Ciò è stato confermato da studi *in vivo* effettuati su volontari sani, che non hanno evidenziato alcuna interazione tra questo trattamento ed i seguenti principi attivi: atorvastatina (CYP3A4), digossina (interazione con il trasportatore P-gp) e diclofenac (CYP2C9).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli effetti osservati negli studi di tossicità a dose ripetuta erano dovuti all'effetto farmacodinamico amplificato di dabigatran.

È stato osservato un effetto sulla fertilità femminile sotto forma di una diminuzione degli impianti e di un aumento della perdita pre-impianto a dosi di 70 mg/kg (5 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti). A dosi tossiche per le madri (da 5 a 10 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti), nei ratti e nei conigli sono state osservate una diminuzione del peso corporeo e della possibilità di sopravvivenza fetale con un aumento delle variazioni fetali. Nello studio pre- e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per le madri (una dose corrispondente a un livello di esposizione plasmatica 4 volte superiore a quello osservato nei pazienti).

In uno studio di tossicità giovanile condotto su ratti Han Wistar, la mortalità è stata associata ad eventi di sanguinamento ad esposizioni simili a quelle con cui si osservavano sanguinamenti negli animali adulti. Sia nei ratti adulti che in quelli giovani, la mortalità è considerata correlata all'attività farmacologica eccessiva di dabigatran associata all'esercizio di forze meccaniche durante la somministrazione e la manipolazione. I dati dello studio di tossicità giovanile non hanno indicato una maggiore sensibilità alla tossicità, né una tossicità specifica per gli animali giovani.

Negli studi di tossicologia della durata dell'intera vita nei ratti e nei topi, non è stata riscontrata alcuna evidenza di un potenziale tumorigenico di dabigatran fino a dosi massime di 200 mg/kg.

Dabigatran, la parte attiva del dabigatran etexilato mesilato, è persistente nell'ambiente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Acido tartarico  
Idrossipropilcellulosa  
Talco  
Ipromellosa

#### Involucro della capsula

Indaco carminio (E132)  
Cloruro di potassio  
Carragenina  
Biossido di titanio (E171)  
Ipromellosa

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

#### Blister:

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

## Blister

Blister in OPA-Alu-PVC/Alu contenente 10, 30, 60 o 180 capsule rigide.

Blister in OPA-Alu-PVC/Alu perforati a dose unitaria contenenti 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 o 180 x 1 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 Febbraio 2024  
Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.



## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dabigatran etexilato Leon Farma 150 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida

Capsula rigida, con testa di colore azzurro, opaco e corpo di colore bianco, opaco, di misura 0 (circa 22 mm), riempita di pellet di colore da biancastro a giallastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA); età  $\geq 75$  anni; insufficienza cardiaca (classe NYHA  $\geq$  II); diabete mellito; ipertensione.

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), e prevenzione delle recidive di TVP e EP ricorrenti negli adulti

Trattamento di episodi tromboembolici venosi (TEV) e prevenzione di TEV ricorrente in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età.

Per le forme di dosaggio adatte all'età, vedere la sezione 4.2.

### **4.2 Posologia e modalità di somministrazione**

#### Posologia

Le capsule di Dabigatran etexilato Leon Farma possono essere utilizzate negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 8 anni che sono in grado di deglutire le capsule intere. Deve essere prescritta la dose adatta in base al peso e all'età del bambino come indicato nella relativa tabella di dosaggio di una formulazione.

Sul mercato sono disponibili altre forme di dosaggio adatte all'età, per il trattamento di bambini di età inferiore agli 8 anni:

- Altre forme farmaceutiche possono essere più appropriate per la somministrazione a questa popolazione, come i granuli rivestiti che possono essere utilizzati nei bambini di età inferiore ai 12 anni non appena il bambino è in grado di deglutire alimenti morbidi.
- Le altre forme farmaceutiche, come la polvere e il solvente per soluzione orale, devono essere utilizzate solo nei bambini di età inferiore a 1 anno.

*Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio (SPAF) Trattamento della TVP e della EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (TVP/EP)*

Le dosi raccomandate di dabigatran etexilato nelle indicazioni SPAF, TVP ed EP sono riportate nella tabella 1.

**Tabella 1: Dosi raccomandate per SPAF, TVP ed EP.**

	<b>Dose raccomandata</b>
Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio (SPAF)	300 mg di dabigatran etexilato da assumere come una capsula da 150 mg due volte al giorno
Trattamento della TVP e della EP, e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (TVP/EP)	300 mg di dabigatran etexilato da assumere come una capsula da 150 mg due volte al giorno, dopo il trattamento con un anticoagulante parenterale somministrato per almeno 5 giorni
<b>Raccomandazione di riduzione della dose</b>	
Pazienti di età $\geq 80$ anni	dose giornaliera di 220 mg di dabigatran etexilato da assumere come una capsula da 110 mg due volte al giorno
Pazienti in trattamento concomitante con verapamil	
<b>Riduzione della dose da prendere in considerazione</b>	
Pazienti di età compresa tra I 75 e 80 anni	La dose giornaliera di dabigatran etexilato, pari a 300 mg o 220 mg, deve essere scelta in base a una valutazione individuale del rischio tromboembolico e del rischio di sanguinamento.
Pazienti con compromissione renale moderata (CrCL 30-50 mL/min)	
Pazienti con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo	
Altri pazienti a maggior rischio di sanguinamento	

Per la TVP/EP la raccomandazione all'uso di 220 mg di dabigatran etexilato da assumere come capsula da 110 mg due volte al giorno si basa su analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche e non è stata studiata in questo contesto clinico. Vedere più in basso e i paragrafi 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2.

In caso di intolleranza a dabigatran etexilato, i pazienti devono essere istruiti a consultare immediatamente il proprio medico curante per passare ad opzioni terapeutiche alternative accettabili per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica associati a fibrillazione atriale o per TVP/EP.

*Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento con dabigatran etexilato*

In tutti i pazienti e soprattutto negli anziani ( $> 75$  anni), poiché la compromissione renale può essere frequente in questa fascia d'età:

- La funzione renale deve essere valutata calcolando la clearance della creatinina (CrCL) prima di iniziare il trattamento con dabigatran etexilato per escludere i pazienti con compromissione renale severa (cioè CrCL  $< 30$  mL/min) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).
- La funzione renale deve essere valutata anche quando si sospetti una riduzione della funzione renale durante il trattamento (ad esempio ipovolemia, disidratazione e in caso di uso

concomitante di alcuni medicinali).

Ulteriori requisiti per pazienti con compromissione renale da lieve a moderata e per i pazienti di età superiore a 75 anni:

- La funzione renale deve essere valutata durante il trattamento con dabigatran etexilato almeno una volta all'anno o più frequentemente come richiesto in determinate situazioni cliniche quando si sospetti una riduzione od un peggioramento della funzione renale (ad esempio, ipovolemia, disidratazione e in caso di uso concomitante di alcuni medicinali).

Il metodo da utilizzare per stimare la funzione renale (CrCL in mL/min) è il metodo di Cockcroft-Gault.

#### *Durata del trattamento*

La durata del trattamento con dabigatran etexilato nelle indicazioni SPAF, TVP ed EP è riportata nella tabella 2.

**Tabella 2: Durata del trattamento nelle indicazioni SPAF e TVP/EP.**

<b>Indicazione</b>	<b>Durata del trattamento</b>
SPAF	La terapia deve essere continuata a lungo termine.
TVP/EP	La durata della terapia deve essere stabilita su base individuale dopo un'attenta valutazione del beneficio della terapia rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).  La scelta della terapia di breve durata (almeno 3 mesi) si deve basare su fattori di rischio transitori (ad esempio, interventi chirurgici recenti, traumi, immobilizzazione), mentre quelle di durata maggiore devono essere basate su fattori di rischio permanenti o su TVP idiopatica o EP.

#### *Mancata assunzione di una dose*

La dose di dabigatran etexilato dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva prevista. Dopodiché, la dose dimenticata deve essere omessa. Non deve assumere una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### *Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato*

Il trattamento con dabigatran etexilato non deve essere interrotto senza consulto medico. I pazienti devono essere informati di contattare il medico curante se sviluppano sintomi gastrointestinali quali la dispepsia (vedere paragrafo 4.8).

#### *Switch*

Da dabigatran etexilato ad anticoagulante parenterale:

Si raccomanda di attendere 12 ore dall'ultima dose prima di passare da dabigatran etexilato ad un anticoagulante parenterale (vedere paragrafo 4.5).

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato

L'anticoagulante parenterale deve essere interrotto e dabigatran etexilato deve essere iniziato 0-2 ore prima dell'ora in cui dovrebbe essere somministrata la dose successiva della terapia originaria, oppure al momento dell'interruzione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Da dabigatran etexilato ad antagonisti della vitamina K (AVK):

L'inizio della terapia con AVK deve essere regolato in base alla CrCL secondo le seguenti indicazioni:

- CrCL  $\geq$  50 mL/min, l'AVK deve essere iniziato 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato.
- CrCL  $\geq$  30- < 50 mL/min, l'AVK deve essere iniziato 2 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato.

Poiché dabigatran etexilato influisce sul valore del rapporto internazionale normalizzato (INR), l'INR rifletterà meglio l'effetto dell'AVK solo dopo che siano trascorsi almeno 2 giorni dalla sospensione di dabigatran etexilato. Fino ad allora, i valori dell'INR devono essere interpretati con cautela.

Da AVK a dabigatran etexilato:

L'AVK deve essere interrotto. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena l'INR sia inferiore a 2,0.

#### *Cardioversione (SPAF)*

I pazienti sottoposti a cardioversione possono continuare il trattamento con dabigatran etexilato.

#### *Ablazione transcateretere per fibrillazione atriale (SPAF)*

L'ablazione transcateretere può essere condotta in pazienti in trattamento con 150 mg due volte al giorno di dabigatran etexilato. Non è necessario interrompere il trattamento con dabigatran etexilato (vedere paragrafo 5.1).

#### *Intervento coronarico percutaneo (PCI) con stent (SPAF)*

I pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che si sottopongono a PCI con stent possono essere trattati con dabigatran etexilato in combinazione con antiaggreganti piastrinici dopo il raggiungimento dell'emostasi (vedere paragrafo 5.1).

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Per le modifiche della dose in questa popolazione, vedere la tabella 1 sopra riportata.

##### *Pazienti a rischio di sanguinamento*

I pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2) devono essere sottoposti a un attento monitoraggio clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia). L'aggiustamento della dose deve essere deciso a discrezione del medico, dopo aver valutato il beneficio e il rischio potenziale per il singolo paziente (vedere la tabella 1 sopra riportata). Un test di coagulazione (vedere paragrafo 4.4) può aiutare a identificare i pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento causato da un'eccessiva esposizione a dabigatran. Quando viene identificata un'eccessiva esposizione a dabigatran in pazienti ad alto rischio di sanguinamento, si raccomanda una dose pari a 220 mg da assumere come una capsula da 110 mg due volte al giorno. Quando si verifica un sanguinamento clinicamente rilevante, il trattamento deve essere interrotto.

Per i soggetti con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo, può essere presa in considerazione una riduzione della dose a causa dell'elevato rischio di sanguinamento gastrointestinale maggiore (vedere tabella 1 sopra riportata e paragrafo 4.4).

##### *Compromissione renale*

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti con compromissione renale severa (CrCL < 30 mL/min) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (CrCL 50- ≤ 80 mL/min). Anche per i pazienti con compromissione renale moderata (CrCL 30- 50 mL/min) la dose raccomandata di dabigatran etexilato è di 300 mg da assumere come una capsula da 150 mg due volte al giorno. Tuttavia, per i pazienti ad alto rischio di emorragia, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di dabigatran etexilato a 220 mg da assumere come capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Si raccomanda un attento monitoraggio clinico nei pazienti con compromissione renale.

*Uso concomitante di dabigatran etexilato con inibitori della P-glicoproteina (P-gp) da deboli a moderati, come amiodarone, chinidina o verapamil*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di uso concomitante di amiodarone o chinidina (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Si raccomanda una riduzione della dose per i pazienti che ricevono un trattamento concomitante con verapamil (vedere la tabella 1 e i paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso dabigatran etexilato e verapamil devono essere assunti contemporaneamente.

#### *Peso*

Non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2), ma si raccomanda uno stretto controllo clinico nei pazienti con peso corporeo < 50 kg (vedere paragrafo 4.4).

#### *Genere*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di dabigatran etexilato nella popolazione pediatrica per l'indicazione di prevenzione di ictus ed embolia sistemica nei pazienti con FANV.

#### *Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici*

Per il trattamento di TEV nei pazienti pediatrici, il trattamento deve essere iniziato dopo un trattamento con un anticoagulante parenterale per almeno 5 giorni. Per la prevenzione di TEV ricorrente, la terapia deve essere iniziata dopo il trattamento precedente.

Le capsule di dabigatran etexilato devono essere assunte due volte al giorno, una dose al mattino e una alla sera, approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. L'intervallo di somministrazione deve avvicinarsi il più possibile alle 12 ore.

La dose raccomandata di dabigatran etexilato capsule si basa sull'età e sul peso del paziente, come indicato nella tabella 3. La tabella riporta le dosi singole da somministrare due volte al giorno. La tabella riporta le dosi singole da somministrare due volte al giorno. La dose deve essere adattata in base al peso e all'età man mano che il trattamento va avanti.

Per le combinazioni di peso ed età non elencate nella tabella di dosaggio non è possibile fornire raccomandazioni sul dosaggio.

**Tabella 3: Dosi singole e giornaliere totali di dabigatran etexilato in milligrammi (mg) per peso in chilogrammi (kg) ed età in anni del paziente.**

Combinazioni peso/età		
-----------------------	--	--

<b>Peso in kg</b>	<b>Età in anni</b>	<b>Dose singola in mg</b>	<b>Dose giornaliera totale in mg</b>
Da 11 a < 13	Da 8 a < 9	75	150
Da 13 a < 16	Da 8 a < 11	110	220
Da 16 a < 21	Da 8 a < 14	110	220
Da 21 a < 26	Da 8 a < 16	150	300
Da 26 a < 31	Da 8 a < 18	150	300
Da 31 a < 41	Da 8 a < 18	185	370
Da 41 a < 51	Da 8 a < 18	220	440
Da 51 a < 61	Da 8 a < 18	260	520
Da 61 a < 71	Da 8 a < 18	300	600
Da 71 a < 81	Da 8 a < 18	300	600
> 81	Da 10 a < 18	300	600

Dosi singole che richiedono combinazioni di più capsule:

- 300 mg: due capsule da 150 mg o quattro capsule da 75 mg
- 260 mg: una capsula da 110 mg più una da 150 mg o una capsula da 110 mg più due da 75 mg
- 220 mg: due capsule da 110 mg
- 185 mg: una capsula da 75 mg più una da 110 mg
- 150 mg: una capsula da 150 mg o due capsule da 75 mg

#### Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento

Prima dell'inizio del trattamento, la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) deve essere stimata utilizzando la formula di Schwartz (il metodo utilizzato per la valutazione della creatinina deve essere verificato presso il laboratorio locale).

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti pediatriche con un eGFR < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con un eGFR ≥ 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> devono essere trattati con la dose prevista dalla tabella 3.

Durante il trattamento, la funzione renale deve essere valutata in certe situazioni cliniche quando si sospetti una riduzione od un peggioramento della funzione renale (come in caso di ipovolemia, disidratazione e con alcuni medicinali co-somministrati, ecc.)

#### Durata del trattamento

La durata della terapia deve essere stabilita individualmente sulla base della valutazione del rapporto beneficio/rischio.

#### Mancata assunzione di una dose

La dose di dabigatran etexilato dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva. Dopodiché, la dose dimenticata deve essere omessa.

Non deve mai essere assunta una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

Il trattamento con dabigatran etexilato non deve essere interrotto senza consulto medico. I pazienti o chi li assiste devono essere informati di contattare il medico curante se il paziente sviluppa sintomi gastrointestinali quali la dispepsia (vedere paragrafo 4.8).

## Switch

Da dabigatran etexilato ad anticoagulante parenterale:

Si raccomanda di attendere 12 ore dall'ultima dose prima di passare da dabigatran etexilato ad un anticoagulante parenterale (vedere paragrafo 4.5).

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:

L'anticoagulante parenterale deve essere interrotto e dabigatran etexilato deve essere iniziato 0- 2 ore prima dell'ora in cui dovrebbe essere somministrata la dose successiva della terapia originaria, o al momento dell'interruzione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Da dabigatran etexilato ad antagonisti della vitamina K (AVK):

I pazienti devono iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato.

Poiché dabigatran etexilato influisce sul valore del rapporto internazionale normalizzato (INR), l'INR rifletterà meglio l'effetto dell'AVK solo dopo che siano trascorsi almeno 2 giorni dalla sospensione di dabigatran etexilato. Fino ad allora, i valori dell'INR devono essere interpretati con cautela.

Da AVK a dabigatran etexilato:

L'AVK deve essere interrotto. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena l'INR è < 2,0.

## Metodo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Le capsule possono essere assunte con o senza cibo. Le capsule devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua, per facilitare la somministrazione allo stomaco. I pazienti devono essere istruiti a non aprire la capsula, poiché ciò può aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Compromissione renale severa (CrCL < 30 mL/min) nei pazienti adulti
- eGFR < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> nei pazienti pediatrici
- Sanguinamento attivo clinicamente significativo
- Lesione o condizione, se considerata un fattore di rischio significativo di sanguinamento maggiore. Ciò può includere ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni artero-venose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari intraspinali o intracerebrali di rilievo
- Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante, ad esempio eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, apixaban, ecc.), fatta eccezione per specifiche circostanze. Tra queste il cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2), quando l'ENF viene somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso oppure quando l'ENF viene somministrata durante l'ablazione transcatetere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.5).
- Compromissione epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza
- Trattamento concomitante con i seguenti forti inibitori della P-gp: ketoconazole ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazole, dronedarone e la combinazione a dose fissa glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.5)
- Protesi valvolari cardiache che richieda trattamento anticoagulante (vedere paragrafo 5.1).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

## Rischio emorragico

Dabigatran etexilato deve essere usato con cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento o quando usato contemporaneamente a medicinali che influenzano l'emostasi attraverso l'inibizione dell'aggregazione piastrinica. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia. Un calo inspiegabile dei valori dell'emoglobina e/o dell'ematocrito o della pressione arteriosa deve indurre a ricercare un sito di sanguinamento.

In pazienti adulti in caso di sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato, quando è necessaria una rapida neutralizzazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, è disponibile l'agente neutralizzante specifico idarucizumab. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran. Per i pazienti adulti, altre opzioni possibili sono sangue intero fresco o plasma congelato fresco, concentrato di fattori della coagulazione (attivati o non attivati), concentrato di fattore VIIa ricombinante o di piastrine (vedere anche paragrafo 4.9).

Negli studi clinici, dabigatran etexilato è stato associato ad una più alta incidenza di sanguinamento gastrointestinale maggiore (GI). Un rischio maggiore è stato osservato negli anziani ( $\geq 75$  anni) con il regime di dosaggio di 150 mg due volte al giorno. Ulteriori fattori di rischio (vedere anche la tabella 4) comprendono la co-somministrazione di inibitori dell'aggregazione piastrinica come clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA) o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), nonché la presenza di esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo.

### *Fattori di rischio*

La Tabella 4 riassume i fattori che possono aumentare il rischio di sanguinamento.

**Tabella 4: Fattori che possono aumentare il rischio di sanguinamento.**

	<b>Fattore di rischio</b>
Fattori farmacodinamici e cinetici	Età $\geq 75$ anni
Fattori che aumentano i livelli plasmatici di dabigatran	<u>Maggiori:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>· Compromissione renale moderata in pazienti adulti (CrCL 30- 50 mL/min)</li><li>· Forti inibitori della P-gp (vedere paragrafi 4.3 e 4.5)</li><li>– Co-somministrazione di inibitori della P-gp da deboli a moderati (ad es. amiodarone, verapamil, chinidina e ticagrelor; vedere paragrafo 4.5)</li></ul> <u>Minori:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>· Basso peso corporeo (&lt; 50 kg) in pazienti adulti</li></ul>
Interazioni farmacodinamiche (vedere paragrafo 4.5)	<ul style="list-style-type: none"><li>· ASA e altri inibitori dell'aggregazione piastrinica come il clopidogrel</li><li>· FANS</li><li>· Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI)</li><li>· Altri medicinali che possono compromettere l'emostasi</li></ul>

Patologie/procedure con rischi emorragici speciali	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Disturbi della coagulazione</li> <li>· Trombocitopenia o disturbi della funzionalità delle piastrine</li> <li>· Biopsia recente, trauma maggiore</li> <li>· Endocardite batterica</li> <li>· Esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo</li> </ul>
--	--

Sono disponibili dati limitati in pazienti adulti di peso < 50 kg (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di dabigatran etexilato con gli inibitori della P-gp non è stato studiato in pazienti pediatrici, ma può aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

#### Precauzioni e gestione del rischio emorragico

Per la gestione delle complicanze emorragiche, vedere anche il paragrafo 4.9.

#### *Valutazione del rapporto beneficio/rischio*

La presenza di lesioni, condizioni, procedure e/o trattamenti farmacologici (come FANS, antiaggreganti piastrinici, SSRI e SNRI, vedere paragrafo 4.5) che aumentano significativamente il rischio di sanguinamento maggiore richiede un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio. Dabigatran etexilato deve essere somministrato solo se il beneficio supera i rischi di sanguinamento.

Sono disponibili dati clinici limitati in pazienti pediatrici con fattori di rischio, compresi i pazienti con meningite, encefalite e ascesso intracranico in atto (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti, dabigatran etexilato deve essere somministrato solo se il beneficio atteso supera il rischio di sanguinamento.

#### *Stretto controllo clinico*

Si raccomanda un'attenta osservazione clinica per rilevare eventuali segni di emorragia o anemia durante tutto il periodo di trattamento, soprattutto se si associano fattori di rischio (vedere tabella 4 sopra riportata). È richiesta particolare cautela a quando dabigatran etexilato è co-somministrato con verapamil, amiodarone, chinidina o claritromicina (inibitori della P-gp) e soprattutto quando si verificano un sanguinamento, in particolare nei pazienti con funzione renale ridotta (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda un'attenta osservazione clinica per la ricerca di segni di sanguinamento nei pazienti trattati contemporaneamente con FANS (vedere paragrafo 4.5).

#### *Interruzione dell'assunzione di dabigatran etexilato*

I pazienti che sviluppano un'insufficienza renale acuta devono sospendere l'assunzione di dabigatran etexilato (vedere anche paragrafo 4.3).

Quando si verificano sanguinamenti severi, il trattamento deve essere interrotto, si deve indagare l'origine dell'emorragia e si può prendere in considerazione l'uso dell'agente neutralizzante specifico (idarucizumab) nei pazienti adulti. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

#### *Uso di inibitori della pompa protonica*

La somministrazione di un inibitore della pompa protonica (PPI) può essere presa in considerazione per prevenire il sanguinamento gastrointestinale (GI). In caso di pazienti pediatrici è necessario seguire le

raccomandazioni per gli inibitori della pompa protonica riportate nell'etichetta locale.

#### *Parametri di laboratorio relativi alla coagulazione*

Sebbene questo medicinale non richieda in generale un monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione, può essere utile la valutazione dell'effetto anticoagulante correlato a dabigatran per rilevare un'esposizione eccessivamente elevata a dabigatran in presenza di ulteriori fattori di rischio. Il tempo di trombina diluito (dTT), il tempo di coagulazione con ecarina (ECT) e il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono fornire informazioni utili, ma i risultati devono essere interpretati con cautela a causa della variabilità tra i test (vedere paragrafo 5.1). Il test del rapporto internazionale normalizzato (INR) è inaffidabile nei pazienti che assumono dabigatran etexilato e sono stati segnalati aumenti falsi positivi di innalzamento dell'INR. Pertanto, i test INR non devono essere eseguiti.

La Tabella 5 mostra i valori limite di soglia dei test di coagulazione a valle che possono essere associate a un aumento del rischio di sanguinamento in pazienti adulti. I rispettivi valori limite di soglia in pazienti pediatrici non sono noti (vedere paragrafo 5.1).

**Tabella 5: Valori limite di soglia dei test di coagulazione a valle in pazienti adulti che possono essere associate ad un aumento del rischio di sanguinamento.**

Test (valore minimo)	Indicazione
	<b>SPAF e TVP/EP</b>
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [x volte il limite superiore della norma]	> 3
aPTT [x-volte il limite superiore della norma]	> 2
INR	Non deve essere eseguito

#### Uso di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto

L'uso di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto può essere preso in considerazione se il paziente presenta un dTT, un ECT o un aPTT al di sotto del limite superiore della norma (ULN) secondo l'intervallo di riferimento locale.

#### Chirurgia e interventi

I pazienti in terapia con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a interventi chirurgici o a procedure invasive sono a maggior rischio di sanguinamento. Pertanto, gli interventi chirurgici possono richiedere l'interruzione temporanea di dabigatran etexilato.

I pazienti sottoposti a cardioversione possono continuare il trattamento con dabigatran etexilato. Non è necessario interrompere il trattamento con dabigatran etexilato (150 mg due volte al giorno) in pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.2).

Quando il trattamento viene temporaneamente interrotto a causa di interventi si raccomanda cautela ed un monitoraggio dell'attività anticoagulante. La clearance di dabigatran in pazienti con insufficienza renale può richiedere più tempo (vedere paragrafo 5.2). Questo aspetto deve essere considerato prima di qualsiasi intervento. In questi casi un test di coagulazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.1) può aiutare a determinare se l'emostasi sia ancora compromessa.

#### Intervento chirurgico o procedure d'emergenza

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente interrotto. Quando è necessaria una rapida neutralizzazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, per i pazienti adulti è disponibile un agente neutralizzante specifico (idarucizumab). L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

La terapia di neutralizzazione di dabigatran espone i pazienti al rischio trombotico intrinseco alla loro

patologia di base. Il trattamento con dabigatran etexilato può essere ripreso 24 ore dopo la somministrazione di idarucizumab, se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

### Interventi chirurgici o procedure subacute

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso. Se possibile, l'operazione/intervento deve essere rimandato almeno fino a 12 ore dopo l'ultima dose assunta. Se l'intervento non può essere rimandato, il rischio di sanguinamento può aumentare. Questo rischio di sanguinamento deve essere soppesato rispetto all'urgenza dell'intervento.

### Chirurgia elettiva

Se possibile, dabigatran etexilato deve essere interrotto almeno 24 ore prima di procedure invasive o chirurgiche. Nei pazienti a più alto rischio di sanguinamento o nella chirurgia maggiore dove può essere necessaria una completa emostasi, considerare l'interruzione di dabigatran etexilato 2- 4 giorni prima dell'intervento chirurgico.

La Tabella 6 riassume le regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti adulti.

**Tabella 6: Regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per pazienti adulti.**

Funzione renale (CrCL in mL/min)	Emivita stimata (ore)	L'assunzione di dabigatran etexilato deve essere interrotta prima della chirurgia elettiva	
		Alto rischio di sanguinamento o chirurgia maggiore	Rischio standard
≥ 80	~ 13	2 giorni prima	24 ore prima
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 giorni prima	1- 2 giorni prima
≥ 30- < 50	~ 18	4 giorni prima	2- 3 giorni prima (> 48 ore)

Le regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici sono riassunte nella Tabella 7.

**Tabella 7: Regole di interruzione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici.**

Funzione renale (eGFR in mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Interrompere il dabigatran prima della chirurgia elettiva
> 80	24 ore prima
50- 80	2 giorni prima
< 50	Questi pazienti non sono stati studiati (vedere paragrafo 4.3).

### Anestesia spinale/anestesia epidurale/puntura lombare

Procedure come l'anestesia spinale possono richiedere una funzione emostatica completa.

Il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato in caso di punture traumatiche o ripetute e dall'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente per rilevare segni neurologici e sintomi di ematoma spinale o epidurale.

### Fase postoperatoria

La somministrazione di dabigatran etexilato deve essere ripresa/iniziata dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico non appena possibile, a condizione che la situazione clinica lo consenta e che sia stata stabilita un'emostasi adeguata.

I pazienti a rischio di sanguinamento o a rischio di sovraesposizione, in particolare quelli con funzione renale ridotta (vedere anche la tabella 4), devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### Pazienti ad alto rischio di mortalità dovuta a chirurgia e con fattori di rischio intrinseci per eventi tromboembolici

I dati di efficacia e sicurezza disponibili per dabigatran etexilato in questi pazienti sono limitati e pertanto devono essere trattati con cautela.

### Compromissione epatica

Negli studi clinici principali sono stati esclusi i pazienti con enzimi epatici al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (> 2 ULN). Non c'è esperienza di trattamento per questa sottopopolazione di pazienti e pertanto l'uso di dabigatran etexilato non è raccomandato in questa popolazione. L'uso è controindicato in caso di compromissione epatica o le malattie epatiche che si prevede possano avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza (vedere paragrafo 4.3).

### Interazione con gli induttori della P-gp

La somministrazione concomitante di induttori della P-gp dovrebbe comportare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran e deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

### Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), compreso dabigatran etexilato, non sono raccomandati per i pazienti con una storia di trombosi e con diagnosi di sindrome antifosfolipidica. In particolare, nei pazienti con tripla positività (per il lupus anticoagulante, gli anticorpi anticardiolipina e gli anticorpi anti-beta 2- glicoproteina I), il trattamento con i DOAC può essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

### Infarto miocardico (IM)

Nello studio di fase III RE-LY (SPAF, vedere paragrafo 5.1) l'incidenza totale di IM è stato rispettivamente pari a 0,82, 0,81, e 0,64%/anno per dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno, dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno e warfarin, con un aumento del rischio relativo per dabigatran del 29% e del 27% rispetto a warfarin. Indipendentemente dalla terapia seguita, il rischio assoluto più elevato di IM è stato osservato nei seguenti sottogruppi, con rischio relativo simile: pazienti con precedente IM, pazienti di età  $\geq 65$  anni con diabete o coronopatia, pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra < 40% e pazienti con disfunzione renale moderata. Inoltre, è stato riscontrato un rischio maggiore di IM nei pazienti che assumevano in concomitanza ASA più clopidogrel o clopidogrel da solo.

Nei tre studi clinici di fase III sulla TVP/EP con gruppo di confronto attivo, è stata riportata una maggiore incidenza di IM nei pazienti trattati con dabigatran etexilato rispetto a quelli che hanno ricevuto warfarin: 0,4% contro 0,2% negli studi a breve termine RE-COVER e RE-COVER II; e 0,8% contro 0,1% nello studio a lungo termine RE-MEDY. In questo studio l'aumento è stato statisticamente significativo ( $p=0,022$ ).

Nello studio RE-SONATE, che ha confrontato dabigatran etexilato con placebo, l'incidenza di IM è stata dello 0,1% per i pazienti in trattamento con dabigatran etexilato e 0,2% per i pazienti che hanno ricevuto

placebo.

#### Pazienti con tumore in atto (TVP/EP, TEV in pazienti pediatrici)

L'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite per i pazienti affetti da TVP/EP con tumore in atto. Esistono dati limitati sull'efficacia e la sicurezza per i pazienti pediatrici con tumore in atto.

#### Popolazione pediatrica

Per alcuni pazienti pediatrici molto specifici, ad esempio pazienti con patologie dell'intestino tenue che possono influire sull'assorbimento, si deve prendere in considerazione l'uso di un anticoagulante con via di somministrazione parenterale.

### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Interazioni del trasportatore

Dabigatran etexilato è un substrato per il trasportatore di efflusso P-gp. La somministrazione concomitante di inibitori della P-gp (vedere tabella 8) dovrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.

Se non diversamente prescritto in modo specifico, è necessario uno stretto controllo clinico (alla ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è co-somministrato con forti inibitori della P-gp. In combinazione con alcuni inibitori della P-gp può essere necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

**Tabella 8: Interazioni del trasportatore.**

<u>Inibitori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)</i>	
Ketoconazolo	Ketoconazolo dopo una dose orale singola di 400 mg ha aumentato i valori totali di $AUC_{0-\infty}$ e $C_{max}$ di dabigatran rispettivamente di 2,38 volte e di 2,35 volte, e rispettivamente di 2,53 volte e 2,49 volte, dopo dosi multiple orali di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno.
Dronedarone	Quando dabigatran etexilato e dronedarone sono stati somministrati contestualmente, i valori totali di $AUC_{0-\infty}$ e $C_{max}$ di dabigatran sono aumentati rispettivamente di circa 2,4 volte e 2,3 volte, dopo la somministrazione di dosi multiple di 400 mg di dronedarone bid, e rispettivamente di circa 2,1 volte e 1,9 volte dopo una dose singola di 400 mg.
Itraconazolo, Ciclosporina	Sulla base dei risultati <i>in vitro</i> si può prevedere un effetto simile a quello del ketoconazolo.
Glecaprevir / pibrentasvir	L'uso concomitante di dabigatran etexilato con l'associazione a dose fissa degli inibitori della P-gp glecaprevir/pibrentasvir ha dimostrato di aumentare l'esposizione a dabigatran e può aumentare il rischio di sanguinamento.
<u>Uso concomitante non raccomandato</u>	

Tacrolimus	<i>In vitro</i> è stato riscontrato che tacrolimus ha un effetto inibitorio sulla P-gp come quello osservato per itraconazolo e ciclosporina. Dabigatran etexilato non è stato studiato clinicamente in associazione a tacrolimus. Tuttavia, i limitati dati clinici disponibili con un altro substrato della P-gp (everolimus) suggeriscono che l'inibizione della P-gp con tacrolimus sia più debole di quella osservata con forti inibitori della P-gp.
<b>Uso concomitante che richiede cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)</b>	
Verapamil	<p>Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato co-somministrato con verapamil per via orale, la <math>C_{max}</math> e l'AUC di dabigatran sono aumentate, ma l'entità di questa variazione varia a seconda dei tempi di somministrazione e della formulazione di verapamil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p> <p>L'aumento massimo dell'esposizione di dabigatran è stato osservato con la prima dose di una formulazione a rilascio immediato di verapamil somministrata un'ora prima dell'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della <math>C_{max}</math> di circa 2,8 volte e dell'AUC di circa 2,5 volte). L'effetto è diminuito progressivamente con la somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato (aumento della <math>C_{max}</math> di circa 1,9 volte e dell'AUC di circa 1,7 volte) o la somministrazione di dosi multiple di verapamil (aumento della <math>C_{max}</math> di circa 1,6 volte e l'AUC di circa 1,5 volte).</p> <p>Non è stata osservata alcuna interazione significativa quando il verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della <math>C_{max}</math> di circa 1,1 volte e dell'AUC di circa 1,2 volte). Ciò si spiega con il completo assorbimento di dabigatran dopo 2 ore.</p>
Amiodarone	Quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con una singola dose orale di 600 mg di amiodarone, l'entità e la velocità di assorbimento dell'amiodarone e del suo metabolita attivo DEA sono rimaste sostanzialmente invariate. L'AUC e la $C_{max}$ di dabigatran sono aumentate rispettivamente di circa 1,6 volte e 1,5 volte. In considerazione della lunga emivita dell'amiodarone, il potenziale di interazione può sussistere per settimane dopo la sospensione dell'amiodarone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Chinidina	Chinidina è stata somministrata in dosi di 200 mg ogni 2 ore fino a una dose totale di 1 000 mg. Dabigatran etexilato è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi, il terzo giorno con o senza chinidina. L' $AUC\tau_{ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran sono aumentate rispettivamente in media di 1,53 volte e di 1,56 volte, con la somministrazione concomitante di chinidina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Claritromicina	Quando claritromicina (500 mg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione a dabigatran etexilato in volontari sani, un aumento dell'AUC di circa 1,19 volte e un aumento dell'AUC di circa 1,2 volte e della $C_{max}$ di circa 1,15 volte.

Ticagrelor	<p>Quando una dose singola di 75 mg di dabigatran etexilato è stata co-somministrata contemporaneamente a una dose di carico di 180 mg di ticagrelor, l'AUC e la <math>C_{max}</math> di dabigatran sono aumentate rispettivamente di 1,73 volte e 1,95 volte. Dopo somministrazione di dosi multiple di ticagrelor 90 mg bid, l'aumento dell'esposizione a dabigatran è di 1,56 volte e 1,46 volte rispettivamente per la <math>C_{max}</math> e l'AUC.</p> <p>La somministrazione concomitante di una dose di carico di 180 mg di ticagrelor e 110 mg di dabigatran etexilato (allo stato stazionario) ha aumentato l'<math>AUC_{\tau,ss}</math> e la <math>C_{max,ss}</math> di dabigatran rispettivamente di 1,49 volte e 1,65 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Quando una dose di carico di 180 mg di ticagrelor è stata somministrata 2 ore dopo la somministrazione di 110 mg di dabigatran etexilato (allo stato stazionario), l'aumento dell'<math>AUC_{\tau,ss}</math> e della <math>C_{max,ss}</math> di dabigatran si è ridotto rispettivamente a 1,27 volte e 1,23 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Questa assunzione scaglionata è la somministrazione raccomandata per l'inizio di ticagrelor con una dose di carico.</p> <p>La somministrazione concomitante di 90 mg di ticagrelor bid (dose di mantenimento) con 110 mg di dabigatran etexilato hanno aumentato l'<math>AUC_{\tau,ss}</math> e la <math>C_{max,ss}</math> di dabigatran rispettivamente di 1,26 volte e di 1,29 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato.</p>
Posaconazolo	<p>Anche posaconazolo inibisce in qualche misura la P-gp, ma non è stato studiato clinicamente.</p> <p>Occorre prestare attenzione quando dabigatran etexilato viene co-somministrato con posaconazolo.</p>
<u>Induttori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante da evitare.</i>	
ad esempio, la rifampicina, Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoina	<p>Si prevede che la somministrazione concomitante determini una diminuzione delle concentrazioni di dabigatran.</p> <p>La pre-somministrazione dell'induttore sonda rifampicina alla dose di 600 mg una volta al giorno per 7 giorni ha ridotto il picco totale di dabigatran e l'esposizione totale rispettivamente del 65,5% e del 67%. L'effetto induttore è diminuito e l'esposizione di dabigatran si è avvicinata a quella di riferimento entro il giorno 7 dopo la sospensione del trattamento con rifampicina. Dopo altri 7 giorni non è stato osservato un ulteriore aumento della biodisponibilità.</p>
<u>Inibitori della proteasi come ritonavir</u>	
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
ad esempio ritonavir e le sue combinazioni con altre proteasi inibitori	<p>Questi influiscono sulla P-gp (sia come inibitori che come induttori). Non sono stati studiati e non sono pertanto raccomandati per il trattamento concomitante con dabigatran etexilato.</p>
<u>Substrato della P-gp</u>	

Digossina	In uno studio condotto su 24 soggetti sani, quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con digossina, non sono stati osservati cambiamenti dell'esposizione a digossina né cambiamenti clinicamente rilevanti dell'esposizione a dabigatran.
-----------	--

#### Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

Con i seguenti trattamenti che possono aumentare il rischio di sanguinamento in caso di uso concomitante con dabigatran etexilato non c'è alcuna esperienza, o solo un'esperienza limitata: anticoagulanti come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (EBPM) e derivati dell'eparina (fondaparinux, desirudina), medicinali trombolitici e antagonisti della vitamina K, rivaroxaban o altri anticoagulanti orali (vedere paragrafo 4.3), e antiaggreganti piastrinici quali antagonisti del recettore della GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, destrano e sulfpirazone (vedere paragrafo 4.4).

Dai dati raccolti nello studio di fase III RE-LY (vedere paragrafo 5.1) è stato osservato che l'uso concomitante di altri anticoagulanti orali o parenterali aumenta l'incidenza di sanguinamento maggiore sia con dabigatran etexilato che con warfarin di circa 2,5 volte, soprattutto in caso di passaggio da un anticoagulante all'altro (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, l'uso concomitante di antiaggreganti piastrinici, ASA o clopidogrel raddoppia approssimativamente l'incidenza di sanguinamento maggiore sia con dabigatran etexilato che con warfarin (vedere paragrafo 4.4).

L'ENF può essere somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso oppure durante l'ablazione transcateretere per la fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella 9: Interazioni con anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici.**

FANS	È stato dimostrato che i FANS somministrati per l'analgesia a breve termine non sono associati a aumento del rischio di sanguinamento quando vengono somministrati insieme a dabigatran etexilato. Nello studio RE-LY, l'uso cronico di FANS ha aumentato il rischio di sanguinamento di circa il 50% sia con dabigatran etexilato che con warfarin.
Clopidogrel	In volontari sani, giovani, di sesso maschile, la somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e clopidogrel non ha determinato un ulteriore prolungamento dei tempi di sanguinamento capillare rispetto a clopidogrel in monoterapia. Inoltre, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran e le misure di coagulazione per l'effetto di dabigatran o l'inibizione dell'aggregazione piastrinica come misura dell'effetto di clopidogrel sono rimaste sostanzialmente invariate confrontando il trattamento combinato e i rispettivi monotrattamenti. Con una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran sono aumentate di circa il 30-40% (vedere paragrafo 4.4).
ASA	La co-somministrazione di ASA e di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno può aumentare il rischio di ogni tipo di sanguinamento dal 12% al 18% e al 24% con 81 mg e 325 mg di ASA, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

EBPM	L'uso concomitante di EBPM, come enoxaparina e dabigatran etexilato, non è stato studiato in modo specifico. Dopo il passaggio da un trattamento di 3 giorni con 40 mg di enoxaparina somministrati una volta al giorno per via s.c., 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di enoxaparina l'esposizione a dabigatran è risultata leggermente inferiore rispetto a quella successive alla somministrazione di dabigatran etexilato da solo (dose singola di 220 mg). È stata osservata una maggiore attività anti-FXa/FIIa dopo la somministrazione di dabigatran etexilato preceduta dal pre-trattamento con enoxaparina rispetto a quella dopo il trattamento con dabigatran etexilato da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto all'effetto di carry-over del trattamento con enoxaparina e che non sia clinicamente rilevante. I risultati di altri test di attività anti-coagulazione correlati a dabigatran non sono stati modificati in modo significativo dal pre-trattamento con enoxaparina.
------	--

### Altre interazioni

**Tabella 10: Altre interazioni.**

<u>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	Gli SSRI e gli SNRI hanno aumentato il rischio di sanguinamento in RE-LY in tutti i gruppi di trattamento,
<u>Sostanze che influenzano il pH gastrico</u>	
Pantoprazolo	Quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con pantoprazolo, è stata osservata una diminuzione dell'AUC di dabigatran di circa il 30%. Pantoprazolo e altri inibitori della pompa protonica (IPP) sono stati co-somministrati con dabigatran etexilato negli studi clinici e il trattamento concomitante con IPP non sembra aver ridotto l'efficacia di dabigatran etexilato.
Ranitidina	La somministrazione di ranitidina insieme a dabigatran etexilato non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sull'assorbimento di dabigatran.

### Interazioni legate al profilo metabolico di dabigatran etexilato e dabigatran

Dabigatran etexilato e dabigatran non vengono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi del citocromo P450 umano. Pertanto, con dabigatran non si prevedono interazioni tra medicinali correlate a tale sistema.

### Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza durante il trattamento con dabigatran etexilato.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di dabigatran etexilato in donne in gravidanza sono limitati. Studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto.

dabigatran etexilato non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che non sia chiaramente necessario.

#### Allattamento

Non esistono dati clinici sull'effetto di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con dabigatran etexilato.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo.

Negli studi condotti sugli animali è stato osservato un effetto sulla fertilità femminile sotto forma di una diminuzione degli impianti e un aumento di perdite pre-impianto ad una dose di 70 mg/kg (che rappresenta un'esposizione plasmatica 5 volte superiore rispetto a quella dei pazienti). Non sono stati osservati altri effetti sulla fertilità femminile. Non è stata riscontrata alcuna influenza sulla fertilità maschile. A dosi tossiche per le madri (che rappresentano un'esposizione plasmatica da 5 a 10 volte superiore rispetto a quella dei pazienti), nei ratti e nei conigli è stata osservata una diminuzione del peso corporeo del feto e della vitalità embriofetale, oltre a un aumento delle modificazioni fetali. Nello studio pre e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per le madri (una dose corrispondente a un'esposizione plasmatica 4 volte superiore a quella osservata nei pazienti).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Dabigatran etexilato altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Dabigatran etexilato è stato valutato negli studi clinici complessivamente in circa 64 000 pazienti; di questi circa 35 000 sono stati trattati con dabigatran etexilato. In totale, il 22% dei pazienti con fibrillazione atriale trattati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica (trattamento a lungo termine fino a 3 anni), il 14% dei pazienti trattati per TVP/EP e il 15% dei pazienti trattati per la prevenzione di TVP/EP hanno manifestato reazioni avverse.

Gli eventi più comunemente riportati sono i sanguinamenti che si sono verificati in circa il 16,6% dei pazienti con fibrillazione atriale trattati a lungo termine per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica e nel 14,4% dei pazienti adulti trattati per TVP/EP. Inoltre, si è verificato sanguinamento nel 19,4% dei pazienti nello studio di prevenzione di TVP/EP RE-MEDY (pazienti adulti) e nel 10,5% dei pazienti nello studio di prevenzione di TVP/EP RE-SONATE (pazienti adulti).

Poiché le popolazioni di pazienti trattati nelle tre indicazioni non sono comparabili e gli eventi di sanguinamento sono distribuiti in diverse Classificazione per Sistemi e Organi (SOC), nelle successive tabelle 12-15 è riportata una descrizione sintetica degli episodi di sanguinamento maggiore e sanguinamento di qualsiasi tipo, suddivisi per indicazione.

Sebbene la frequenza sia risultata bassa negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o severi che, indipendentemente dalla loro localizzazione, possono essere invalidanti, pericolosi per la vita o addirittura fatali.

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La Tabella 11 mostra le reazioni avverse identificate negli studi e nei dati post-marketing nell'indicazione prevenzione dell'ictus tromboembolico e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale, trattamento e prevenzione di TVP/EP. Le reazioni avverse sono ordinate per

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 11: Reazioni avverse.**

	<b>Frequenza</b>	
<b>SOC / Termine preferito.</b>	<b>Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale</b>	<b>Trattamento di TVP/EP e prevenzione di TVP/EP</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
Anemia	Comune	Non comune
Emoglobina diminuita	Non comune	Non nota
Trombocitopenia	Non comune	Raro
Ematocrito diminuito	Raro	Non nota
Neutropenia	Non nota	Non nota
Agranulocitosi	Non nota	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		
Ipersensibilità ai farmaci	Non comune	Non comune
Eruzione cutanea	Non comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune
Reazione anafilattica	Raro	Raro
Angioedema	Raro	Raro
Orticaria	Raro	Raro
Broncospasmo	Non nota	Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Emorragia intracranica	Non comune	Raro
<b>Patologie vascolari</b>		
Ematoma	Non comune	Non comune
Emorragia	Non comune	Non comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
Epistassi	Comune	Comune
Emottisi	Non comune	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune
Dolore addominale	Comune	Non comune
Diarrea	Comune	Non comune
Dispepsia	Comune	Comune
Nausea	Comune	Non comune
Emorragia rettale	Non comune	Comune
Emorragia delle emorroidi	Non comune	Non comune

Ulcera gastrointestinale, compresa ulcera esofagea	Non comune	Non comune
Gastroesofagite	Non comune	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Non comune	Non comune
Vomito	Non comune	Non comune
Disfagia	Non comune	Raro
Patologie epatobiliari		
Funzione epatica anormale/ Prova di funzionalità epatica anormale	Non comune	Non comune
Alanina aminotransferasi aumentata	Non comune	Non comune
Aspartato aminotransferasi aumentata	Non comune	Non comune
Enzima epatico aumentato	Raro	Non comune
Iperbilirubinemia	Raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Emorragia cutanea	Comune	Comune
Alopecia	Non nota	Non nota
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		
Emartrosi	Raro	Non comune
Patologie renali e urinarie		
Emorragia genitourinaria, compresa ematuria	Comune	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Emorragia in sede di iniezione	Raro	Raro
Emorragia in sede dicatetere	Raro	Raro
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		
Emorragia traumatica	Raro	Non comune
Emorragia in sede di incisione	Raro	Raro

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Sanguinamento*

A causa della modalità d'azione farmacologica, l'uso di dabigatran etexilato può essere associato a un aumento del rischio di sanguinamento occulto o palese in qualsiasi tessuto o organo. I segni, i sintomi e la gravità (compreso l'esito fatale) variano a seconda della sede e del grado o dell'estensione del sanguinamento e/o dell'anemia. Negli studi clinici sono stati osservati sanguinamenti delle mucose (ad esempio gastrointestinali e genitourinari) più frequentemente durante il trattamento a lungo termine con dabigatran etexilato rispetto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre ad un adeguato monitoraggio clinico, i test di laboratorio per l'emoglobina/ematocrito sono utili per rilevare i sanguinamenti occulti. Il rischio di sanguinamenti può essere aumentato in alcuni gruppi di pazienti,

ad esempio quelli con compromissione renale moderata e/o in trattamento concomitante con medicinali che influiscono sull'emostasi o con forti inibitori della P-gp (vedere paragrafo 4.4 Rischio emorragico). Le complicazioni emorragiche possono presentarsi come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiore di origine non nota, dispnea e shock di origine non nota.

Per dabigatran etexilato sono state segnalate complicazioni emorragiche note, come la sindrome compartimentale e l'insufficienza renale acuta dovuta all'ipoperfusione e alla nefropatia legata agli anticoagulanti in pazienti con fattori di rischio predisponenti. Pertanto, la possibilità di emorragia deve essere presa in considerazione nella valutazione della condizione di qualsiasi paziente trattato con anticoagulanti. Per i pazienti adulti, in caso di sanguinamento incontrollabile, è disponibile un agente neutralizzante specifico per dabigatran, idarucizumab (vedere paragrafo 4.9).

*Prevenzione di ictus e di embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio (SPAF)*

La tabella 12 mostra gli eventi di sanguinamento suddivisi da maggiori a qualsiasi, riscontrati nello studio pivotal che valutava la prevenzione di ictus tromboembolico e di embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale.

**Tabella 12: Eventi di sanguinamento in uno studio che valutava la prevenzione di ictus tromboembolico e di embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale.**

	<b>Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno</b>	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Soggetti randomizzati	6 015	6 076	6 022
Sanguinamento maggiore	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Sanguinamento intracranico	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Sanguinamento gastrointestinale	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Sanguinamento fatale	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Sanguinamento minore	1 566 (13,16%)	1 787 (14,85%)	1 931 (16,37%)
Qualsiasi sanguinamento	1 759 (14,78%)	1 997 (16,60%)	2 169 (18,39%)

I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno o 150 mg due volte al giorno presentavano un rischio significativamente inferiore di sanguinamenti pericolosi per la vita e di sanguinamenti intracranici rispetto ai soggetti trattati con warfarin [ $p < 0,05$ ]. Entrambe le dosi di dabigatran etexilato presentavano inoltre un'incidenza di sanguinamento totale inferiore in modo statisticamente significativo. I soggetti randomizzati a 110 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno presentavano un rischio significativamente inferiore di sanguinamenti maggiori rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 0,81 [ $p=0,0027$ ]). I soggetti randomizzati a 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno presentavano un rischio significativamente più elevato di sanguinamenti gastrointestinali maggiori rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 1,48 [ $p=0,0005$ ]). Questo effetto è stato osservato soprattutto nei pazienti di età inferiore a 75 anni. Il beneficio clinico di dabigatran per quanto riguarda la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica e la riduzione del rischio di ICH rispetto al warfarin è conservato in tutti i sottogruppi di pazienti, ad esempio compromissione renale, età, uso concomitante di medicinali come gli antiaggreganti

piastrinici o gli inibitori della P-gp. Sebbene alcuni sottogruppi di pazienti siano a maggior rischio di sanguinamento maggiore quando vengono trattati con un anticoagulante, l'eccesso di rischio di sanguinamento per dabigatran è dovuto al sanguinamento gastrointestinale, tipicamente riscontrato nei primi 3- 6 mesi dall'inizio della terapia con dabigatran etexilato.

*Trattamento di TVP e di EP e prevenzione delle recidive di TVP e di EP negli adulti (trattamento di TVP/EP)*

La tabella 13 mostra gli eventi di sanguinamento nell'analisi combinata degli studi pivotal RE-COVER e RE-COVER II per il trattamento della TVP e di EP. Nell'analisi combinata dei suddetti studi, gli endpoint primari di sicurezza di sanguinamento maggiore, emorragia maggiore o clinicamente rilevante e qualsiasi sanguinamento sono risultati significativamente inferiori rispetto al warfarin ad un livello alfa nominale del 5%.

**Tabella 13: Eventi di sanguinamento negli studi RE-COVER e RE-COVER II che hanno testato il trattamento di TVP e di EP.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza del 95%)</b>
Pazienti inclusi nella sicurezza analisi	2 456	2 462	
Eventi di sanguinamento	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36-0,99)
Sanguinamento intracranico	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09-2,74)
Sanguinamento gastrointestinale maggiore	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36-1,93)
Sanguinamento pericoloso per la vita	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19-2,36)
Eventi di sanguinamento maggiore/sanguinamenti clinicamente rilevanti	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45-0,71)
Qualsiasi sanguinamento	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59-0,77)
Qualsiasi sanguinamento a gastrointestinale	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90-1,82)

Gli eventi di sanguinamento per entrambi i trattamenti sono conteggiati a partire dalla prima assunzione di dabigatran etexilato o warfarin dopo l'interruzione della terapia parenterale (periodo di trattamento solo orale). Sono inclusi tutti gli eventi di sanguinamento verificatisi durante il trattamento con dabigatran etexilato. Sono inclusi tutti gli eventi di sanguinamento verificatisi durante il trattamento con warfarin, tranne quelli verificatisi durante il periodo di sovrapposizione tra warfarin e terapia parenterale.

La Tabella 14 mostra gli eventi di sanguinamento nello studio pivotal RE-MEDY che ha testato la prevenzione di TVP e di EP. Alcuni eventi di sanguinamento (maggiori/clinicamente rilevanti; qualsiasi sanguinamento) sono risultati significativamente inferiori a un livello alfa nominale del 5% nei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato rispetto a quelli in trattamento con warfarin.

**Tabella 14: Eventi emorragici nello studio RE-MEDY che ha testato la prevenzione di TVP e di EP.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza del 95%)</b>
Pazienti trattati	1 430	1 426	
Eventi di sanguinamento maggiore	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25-1,16)
Sanguinamento intracranico	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Non calcolabile*
Sanguinamento gastrointestinale maggiore	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Non calcolabile*
Sanguinamento pericoloso per la vita	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Non calcolabile*
Eventi di sanguinamento maggiore /Sanguinamenti clinicamente rilevanti	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41-0,72)
Qualsiasi sanguinamento	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61-0,83)
Qualsiasi sanguinamento gastrointestinale	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87-2,20)

\*HR non stimabile in quanto non vi è alcun evento in nessuna delle due coorti/trattamenti

La tabella 15 mostra gli eventi di sanguinamento nello studio pivotal RE-SONATE che ha testato la prevenzione di TVP e di EP. La percentuale della combinazione di sanguinamenti maggiori/clinicamente rilevanti e la percentuale di qualsiasi sanguinamento sono risultati significativamente inferiori a un livello alfa nominale del 5% nei pazienti che hanno ricevuto il placebo rispetto a quelli in trattamento con dabigatran etexilato.

**Tabella 15: Eventi emorragici nello studio RE-SONATE che ha testato la prevenzione di TVP e di EP.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Placebo</b>	<b>Hazard ratio verso placebo (intervallo di confidenza del 95%)</b>
Pazienti trattati	684	659	
Eventi di sanguinamento maggiore	2 (0,3%)	0	Non calcolabile*
Sanguinamento intracranico	0	0	Non calcolabile*
Sanguinamento gastrointestinale maggiore	2 (0,3%)	0	Non calcolabile*
Sanguinamento pericoloso per la vita	0	0	Non calcolabile*
Eventi di sanguinamento maggiore/clinicamente rilevante	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43-5,07)
Qualsiasi sanguinamento	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20, 2.61)
Quasiasi sanguinamento gastrointestinale	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46-12,27)

\*HR non stimabile in quanto non c'è alcun evento in nessuno dei due trattamenti

### Agranulocitosi e neutropenia

Agranulocitosi e neutropenia sono state segnalate molto raramente durante l'uso successivo all'approvazione di dabigatran etexilato. Poiché le reazioni avverse sono segnalate nell'ambito della sorveglianza post-marketing in una popolazione di dimensioni incerte, non è possibile determinarne in modo affidabile la frequenza. Il tasso di segnalazione è stato stimato in 7 eventi per 1 milione di anni-paziente per l'agranulocitosi e in 5 eventi per 1 milione di anni-paziente per la neutropenia.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza di dabigatran etexilato nel trattamento di TEV e nella prevenzione del TEV ricorrente in pazienti pediatrici è stata studiata in due studi di fase III (DIVERSITY e 1160.108). In totale, 328 pazienti pediatrici sono stati trattati con dabigatran etexilato. I pazienti hanno ricevuto dosi adattate all'età e al peso di una formulazione di dabigatran etexilato adatta all'età.

Nel complesso, il profilo di sicurezza nei bambini dovrebbe essere lo stesso degli adulti.

In totale, il 26% dei pazienti pediatrici trattati con dabigatran etexilato per TEV e per la prevenzione di TEV ricorrente ha manifestato reazioni avverse.

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La Tabella 16 mostra le reazioni avverse identificate negli studi sul trattamento di TEV e sulla prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici. Sono ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dai dati disponibili).

**Tabella 16: Reazioni avverse.**

	Frequenza
SOC / Termine preferito.	Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici
Patologie del sangue e del sistema emolinfopoietico	
Anemia	Comune
Emoglobina ridotta	Non comune
Trombocitopenia	Comune
Ematocrito diminuito	Non comune
Neutropenia	Non comune
Agranulocitosi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità ai farmaci	Non comune
Eruzione cutanea	Comune
Prurito	Non comune
Reazione anafilattica	Non nota
Angioedema	Non nota
Orticaria	Comune
Broncospasmo	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Non comune
Patologie vascolari	
Ematoma	Comune
Emorragia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Comune
Emottisi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Emorragia gastrointestinale	Non comune
Dolore addominale	Non comune
Diarrea	Comune
Dispepsia	Comune
Nausea	Comune
Emorragia rettale	Non comune
Emorragia delle emorroidi	Non nota

Ulcera gastrointestinale, compresa ulcera esofagea	Non nota
Gastroesofagite	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Vomito	Comune
Disfagia	Non comune
Patologie epatobiliari	
Funzione epatica anormale/Prova di funzionalità epatica	Non nota
Alanina aminotransferasi aumentata	Non comune
Aspartato aminotransferasi aumentata	Non comune
Enzima epatico aumentato	Comune
Iperbilirubinemia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia cutanea	Non comune
Alopecia	Comune
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
Emartrosi	Non nota
Patologie renali e urinarie	
Emorragia genitourinaria, compresa ematuria	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia in sede di iniezione	Non nota
Emorragia in sede di catetere	Non nota
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Emorragia traumatica	Non comune
Emorragia in sede di incisione	Non nota

### Sanguinamenti

Nei due studi di fase III nell'indicazione trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente in pazienti pediatrici, un totale di 7 pazienti (2,1%) ha avuto un evento di sanguinamento maggiore, 5 pazienti (1,5%) un evento di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante e 75 pazienti (22,9%) un evento di sanguinamento minore. La frequenza dei sanguinamenti è stata complessivamente maggiore nella fascia di età più alta (da 12 a < 18 anni: 28,6%) rispetto alle fasce di età più basse (dalla nascita a < 2 anni: 23,3%; da 2 a < 12 anni: 16,2%). I sanguinamenti maggiori o severi, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, pericolosi per la vita o addirittura fatali.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta attraverso il sistema di segnalazione riportato nell'allegato V

## 4.9 Sovradosaggio

Dosi di dabigatran etexilato superiori a quelle raccomandate espongono il paziente a un maggior rischio di sanguinamento.

In caso di sospetto sovradosaggio, i test di coagulazione possono aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1). Un test quantitativo del dTT calibrato o misurazioni ripetitive del dTT consentono di prevedere il momento in cui saranno raggiunti determinati livelli di dabigatran (vedere paragrafo 5.1), anche nel caso in cui siano state avviate misure aggiuntive, ad esempio la dialisi.

Un'eccessiva attività anticoagulante può richiedere l'interruzione del trattamento con dabigatran etexilato. Poiché dabigatran viene escreto prevalentemente per via renale, è necessario mantenere una diuresi adeguata. Poiché il legame con le proteine è basso, dabigatran può essere dializzato; l'esperienza clinica che dimostri l'utilità di questo approccio negli studi clinici è limitata (vedere paragrafo 5.2).

### Gestione delle complicanze emorragiche

In caso di complicazioni emorragiche, il trattamento con dabigatran etexilato deve essere interrotto e deve essere indagata la causa del sanguinamento. A seconda della situazione clinica, deve essere intrapreso un trattamento di supporto appropriato, come l'emostasi chirurgica e il ripristino del volume di sangue, a discrezione del medico prescrittore.

Per i pazienti adulti che necessitano di una rapida neutralizzazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran è disponibile un agente neutralizzante specifico (idarucizumab) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di dabigatran. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4).

Possono essere presi in considerazione i concentrati di fattori della coagulazione (attivati o non attivati) o il Fattore VIIa ricombinante. Esistono alcune prove sperimentali a sostegno del ruolo di questi medicinali nel contrastare l'effetto anticoagulante di dabigatran, ma i dati sulla loro utilità in ambito clinico e anche sul possibile rischio di tromboembolismo da rebound sono molto limitati. I test di coagulazione possono diventare inaffidabili dopo la somministrazione di concentrati di fattori di coagulazione indicati. Occorre prestare cautela nell'interpretazione di questi test. La somministrazione di concentrati piastrinici deve essere presa in considerazione anche nei casi in cui sia presente trombocitopenia o siano stati utilizzati medicinali antiaggreganti piastrinici a lunga durata d'azione. Tutti i trattamenti sintomatici devono essere somministrati secondo il giudizio del medico.

A seconda della disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori si dovrebbe prendere in considerazione l'opportunità di consultare un esperto di coagulazione.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, inibitori diretti della trombina, codice ATC: B01AE07.

#### Meccanismo d'azione

Dabigatran etexilato è un profarmaco di piccole dimensioni molecolari che non esercita alcuna attività farmacologica. Dopo la somministrazione orale, dabigatran etexilato viene rapidamente assorbito e

convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi nel plasma e nel fegato. Dabigatran è un potente inibitore diretto della trombina, competitivo, reversibile della trombina ed è il principio attivo principale che si ritrova nel plasma.

Poiché la trombina (serina proteasi) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione del trombo. Dabigatran inibisce la libera trombina, la trombina legata alla fibrina e l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina.

### Effetti farmacodinamici

Studi *in vivo* ed *ex vivo* su animali hanno dimostrato l'efficacia antitrombotica e l'attività anticoagulante di dabigatran dopo somministrazione endovenosa e di dabigatran etexilato dopo somministrazione orale in vari modelli animali di trombotosi.

Esiste una chiara correlazione tra la concentrazione plasmatica di dabigatran e l'entità dell'effetto anticoagulante sulla base dei dati degli studi di fase II. Dabigatran prolunga il tempo di trombina (TT), ECT e aPTT.

Il Tempo di Trombina diluito (dTT), test quantitativo, calibrato, fornisce una stima della concentrazione plasmatica di dabigatran che può essere confrontata con le concentrazioni plasmatiche di dabigatran previste. Quando il test dTT calibrato fornisce un risultato di concentrazione plasmatica di dabigatran pari o inferiore al limite di quantificazione, si deve prendere in considerazione un ulteriore test di coagulazione come TT, ECT o aPTT.

L'ECT può fornire una misura diretta dell'attività degli inibitori diretti della trombina.

Il test aPTT è ampiamente disponibile e fornisce un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'effetto anticoagulante ottenuto con dabigatran. Tuttavia, il test aPTT ha una sensibilità limitata e non è adatto per una quantificazione precisa dell'effetto anticoagulante, soprattutto ad alte concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Sebbene valori elevati di aPTT debbano essere interpretati con cautela, un valore elevato di aPTT indica che il paziente è anticoagulato.

In generale, si può ritenere che queste misure dell'attività anticoagulante possano riflettere i livelli di dabigatran e possano fornire indicazioni per la valutazione del rischio di emorragia, vale a dire che il superamento del 90° percentile dei livelli al tempo di valle di dabigatran o di un test di coagulazione come l'aPTT misurato al tempo di valle (per i valori soglia di aPTT vedere paragrafo 4.4, tabella 5) sono considerati associati a un aumento del rischio di emorragia.

### *Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio (SPAF)*

Allo stato stazionario la media geometrica della concentrazione plasmatica di picco di dabigatran, misurata circa 2 ore dopo la somministrazione di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno, è stata di 175 ng/mL, con un intervallo di 117- 275 ng/mL (intervallo del 25° - 75° percentile). La media geometrica della concentrazione di valle di dabigatran, misurata al mattino, alla fine dell'intervallo di somministrazione (cioè 12 ore dopo la dose serale di 150 mg di dabigatran), era in media di 91,0 ng/mL, con un intervallo di 61,0-143 ng/mL (25° - 75° percentile).

Nei pazienti con FANV trattati per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica con 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno,

- Il 90° percentile delle concentrazioni plasmatiche di valle di dabigatran (10-16 ore dopo la dose precedente) era di circa 200 ng/mL,
- un ECT misurato al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente), elevato a circa 3 volte il limite superiore della norma si riferisce al 90° percentile osservato per un prolungamento dell'ECT di 103 secondi,
- un rapporto aPTT superiore a 2 volte il limite superiore della norma (prolungamento dell'aPTT di

circa 80 secondi), al tempo di valle (10- 16 ore dopo la dose precedente) riflette il 90° percentile delle osservazioni.

#### *Trattamento di TVP e di EP e prevenzione delle recidive di TVP e di EP negli adulti (TVP/EP)*

Nei pazienti trattati per TVP ed EP con 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno, la media geometrica della concentrazione di valle di dabigatran, misurata entro 10-16 ore dalla dose, alla fine dell'intervallo di somministrazione (cioè 12 ore dopo la dose serale di 150 mg di dabigatran), è stata di 59,7 ng/ml, con un intervallo di 38,6- 94,5 ng/ml (25° - 75° percentile). Per il trattamento di TVP ed EP, con dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno,

- il 90° percentile delle concentrazioni plasmatiche di valle di dabigatran (10-16 ore dopo la dose precedente) era di circa 146 ng/ml,
- un ECT al misurato al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente), elevato a circa 2,3 volte il valore basale si riferisce al 90° percentile osservato per un prolungamento dell'ECT di 74 secondi,
- il 90° percentile dell'aPTT al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente) è stato di 62 secondi, pari a 1,8 volte rispetto al valore basale.

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti trattati per la prevenzione delle recidive di TVP e PE con 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Origine etnica*

Non sono state osservate differenze etniche clinicamente rilevanti tra i pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi.

#### Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio

L'evidenza clinica dell'efficacia di dabigatran etexilato deriva dallo studio RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, a gruppi paralleli che ha confrontato due dosi di dabigatran etexilato somministrato in cieco (110 mg e 150 mg due volte al giorno) rispetto a warfarin in aperto in pazienti con fibrillazione atriale a rischio moderato-alto di ictus ed embolia sistemica. L'obiettivo primario di questo studio era determinare se dabigatran etexilato fosse non inferiore a warfarin nel ridurre il tasso dell'endpoint composito di ictus ed embolia sistemica. È stata anche valutata la superiorità statistica.

Nello studio RE-LY, sono stati randomizzati in totale 18 113 pazienti, con un'età media di 71,5 anni e un punteggio medio CHADS<sub>2</sub> di 2,1. La popolazione dei pazienti era composta per il 64% da maschi, per il 70% da caucasici e per il 16% da asiatici. Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale media di tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR 2-3) è stata del 64,4% (TTR mediano 67%).

Lo studio RE-LY ha dimostrato che dabigatran etexilato, alla dose di 110 mg due volte al giorno, è non inferiore a warfarin nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei soggetti con fibrillazione atriale, con un rischio ridotto di ICH, sanguinamento totale e sanguinamento maggiore. La dose di 150 mg due volte al giorno riduce significativamente il rischio di ictus ischemico ed emorragico, morte vascolare, ICH e sanguinamento totale rispetto a warfarin. L'incidenza di sanguinamento maggiore con questa dose era paragonabile a quella di warfarin. L'incidenza dell'infarto miocardico era leggermente aumentata con dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno e 150 mg due volte al giorno rispetto a warfarin (hazard ratio 1,29; p=0,0929 e hazard ratio 1,27; p=0,1240, rispettivamente). Con il miglioramento del monitoraggio dell'INR, i benefici osservati con dabigatran etexilato rispetto a warfarin diminuiscono.

Le tabelle 17- 19 mostrano i dettagli dei risultati chiave nella popolazione complessiva:

**Tabella 17: Analisi della prima insorgenza di ictus o embolia sistemica (endpoint primario) durante il periodo dello studio RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno</b>	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Soggetti randomizzati	6 015	6 076	6 022
Ictus e/o sistemico embolia			
Incidenza (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Rischio relativo rispetto a warfarin (IC 95%)	0,89 (0,73-1,09)	0,65 (0,52-0,81)	
valore di p per superiorità	p=0,2721	p=0,0001	

% si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

**Tabella 18: Analisi della prima insorgenza di ictus ischemico o emorragico durante il periodo dello studio RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno</b>	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Soggetti randomizzati	6 015	6 076	6 022
Ictus			
Incidenza (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,91 (0,74-1,12)	0,64 (0,51-0,81)	
valore di p	0,3553	0,0001	
Embolia sistemica			
Incidenza (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,71 (0,37-1,38)	0,61 (0,30-1,21)	
valore di p	0,3099	0,1582	
Ictus ischemico			
Incidenza (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	1,13 (0,89-1,42)	0,76 (0,59-0,98)	
valore di p	0,3138	0,0351	
Ictus emorragico			
Incidenza (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,31 (0,17-0,56)	0,26 (0,14-0,49)	

valore di p	0,0001	< 0,0001	
-------------	--------	----------	--

% si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

**Tabella 19: Analisi dell'incidenza di mortalità per tutte le cause e della mortalità cardiovascolare durante il periodo dello studio RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno</b>	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Soggetti randomizzati	6 015	6 076	6 022
Mortalità per tutte le cause			
Incidenza (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,91 (0,80-1,03)	0,88 (0,77-1,00)	
valore di p	0,1308	0,0517	
Mortalità vascolare			
Incidenza (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Rapporto di rischio vs. warfarin (IC 95%)	0,90 (0,77-1,06)	0,85 (0,72-0,99)	
valore di p	0,2081	0,0430	

% si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Le tabelle 20- 21 mostrano i risultati dell'endpoint primario di efficacia e sicurezza nelle sottopopolazioni rilevanti. Per l'endpoint primario, ictus ed embolia sistemica, non sono stati identificati sottogruppi (età, peso, sesso, funzionalità renale, etnia, ecc.) con un rapporto di rischio diverso rispetto a warfarin.

**Tabella 20: Rischio relativo e IC 95% di ictus/embolia sistemica per sottogruppi.**

<b>Endpoint</b>	<b>Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin</b>	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin</b>
Età (anni)		
< 65	1,10 (0,64-1,87)	0,51 (0,26-0,98)
$65 \leq e < 75$	0,86 (0,62-1,19)	0,67 (0,47-0,95)
$\geq 75$	0,88 (0,66-1,17)	0,68 (0,50-0,92)
$\geq 80$	0,68 (0,44-1,05)	0,67 (0,44-1,02)
CrCL(mL/min)		
$30 \leq e < 50$	0,89 (0,61-1,31)	0,48 (0,31-0,76)
$50 \leq e < 80$	0,91 (0,68-1,20)	0,65 (0,47-0,88)
$\geq 80$	0,81 (0,51-1,28)	0,69 (0,43-1,12)

Per l'endpoint primario di sicurezza sanguinamento maggiore si è verificata un'interazione tra effetto del trattamento ed età. Il rischio relativo di sanguinamento con dabigatran rispetto a warfarin è aumentato con l'età. Il rischio relativo era più alto nei pazienti di età inferiore a 75 anni. L'uso concomitante di antiaggreganti piastrinici ASA o clopidogrel approssimativamente raddoppia l'incidenza di ESM sia con dabigatran etexilato che con warfarin. Non è stata riscontrata alcuna interazione significativa degli effetti del trattamento con i sottogruppi della funzionalità renale e del punteggio CHADS<sub>2</sub>.

**Tabella 21: Rischio relativo e IC al 95% di sanguinamenti maggiori per sottogruppi.**

<b>Endpoint</b>	<b>Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin</b>	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin</b>
Età (anni)		
< 65	0,32 (0,18-0,57)	0,35 (0,20-0,61)
65 ≤ e < 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 ≤ e < 50	1,02 (0,79-1,32)	0,94 (0,73-1,22)
50 ≤ e < 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)
Utilizzo di ASA	0,84 (0,69-1,03)	0,97 (0,79-1,18)
Utilizzo di clopidogrel	0,89 (0,55-1,45)	0,92 (0,57-1,48)

*RELY-ABLE (Studio multicentrico di estensione a lungo termine del trattamento con dabigatran in pazienti con fibrillazione atriale che hanno completato lo studio RE-LY)*

L'estensione dello studio RE-LY (RELY-ABLE) ha fornito ulteriori dati di sicurezza per una coorte di pazienti che ha continuato ad assumere la stessa dose di dabigatran etexilato assegnata nello studio RE-LY. I pazienti erano eleggibili per lo studio RELY-ABLE se non avevano interrotto definitivamente il medicinale in studio al momento della visita finale dello studio RE-LY. I pazienti arruolati hanno continuato a ricevere, in doppio cieco, la stessa dose di dabigatran etexilato alla quale erano stati randomizzati nello studio RE-LY, fino a 43 mesi di follow-up dopo RE-LY (follow-up medio totale RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 anni). Sono stati arruolati 5 897 pazienti, che rappresentano il 49% dei pazienti originariamente randomizzati a ricevere dabigatran etexilato in RE-LY e l'86% dei pazienti eleggibili per RELY-ABLE.

Durante gli ulteriori 2,5 anni di trattamento nel corso dello studio RELY-ABLE, con un'esposizione massima di oltre 6 anni (esposizione totale in RELY + RELY-ABLE), il profilo di sicurezza a lungo termine di dabigatran etexilato è stato confermato per entrambi i dosaggi 110 mg bid e 150 mg bid. Non ci sono state nuove evidenze sulla sicurezza.

L'incidenza di eventi di outcome, tra cui eventi di sanguinamento maggiore e altri eventi di sanguinamento, è risultata coerente con quanto osservato in RE-LY.

#### *Dati degli studi non interventistici*

Uno studio non interventistico (GLORIA-AF) ha raccolto in modo prospettico (nella sua seconda fase) dati di sicurezza ed efficacia in pazienti con FANV di nuova diagnosi in trattamento con dabigatran etexilato in un contesto real world. Lo studio ha incluso 4 859 pazienti in trattamento con dabigatran etexilato (55% trattati con 150 mg bid, 43% trattati con 110 mg bid, 2% trattati con 75 mg bid). I pazienti sono stati seguiti per 2 anni. I punteggi medi CHADS<sub>2</sub> e HAS-BLED erano rispettivamente 1,9 e 1,2. Il tempo medio di follow-up in terapia è stato 18,3 mesi. Si sono verificati 0,97 sanguinamenti maggiori per 100 anni-paziente. Sono stati segnalati 0,46 sanguinamenti potenzialmente fatali per 100 anni-paziente, 0,17 emorragie intracraniche per 100 anni-paziente e 0,60 sanguinamenti gastrointestinali per 100 anni-paziente. Si sono verificati 0,65 ictus per 100 anni-paziente.

Inoltre, in uno studio non interventistico [Graham DJ et al, Circulation. 2015;131:157-164] su oltre 134 000 pazienti anziani con FANV negli Stati Uniti (con un contributo di oltre 37 500 anni-paziente di tempo di follow-up in terapia) dabigatran etexilato (84% dei pazienti trattati con 150 mg bid, 16% dei pazienti trattati con 75 mg bid) è stato associato a un rischio ridotto di ictus ischemico (hazard ratio 0,80, 95% intervallo di confidenza [IC] 0,67-0,96), emorragia intracranica (hazard ratio 0,34, IC 0,26-0,46) e mortalità (hazard ratio 0,86, IC 0,77-0,96) e aumento del rischio di sanguinamento

gastrointestinale (hazard ratio 1,28, IC 1,14-1,44) rispetto a warfarin. Non è stata riscontrata alcuna differenza per i sanguinamenti maggiori (hazard ratio 0,97, IC 0,88-1,07).

Queste osservazioni in contesti real world sono coerenti con il profilo di sicurezza ed efficacia dimostrato per dabigatran etexilato nello studio RE-LY in questa indicazione.

#### *Pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere per fibrillazione atriale*

Uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico, esplorativo e in aperto con valutazione centrale degli endpoint in cieco (RE-CIRCUIT) è stato condotto su 704 pazienti in trattamento stabile con anticoagulanti. Lo studio ha confrontato dabigatran etexilato 150 mg somministrato due volte al giorno senza interruzione del trattamento, con un trattamento con warfarin, aggiustato per l'INR, somministrato in modo ininterrotto durante l'ablazione transcateretere per fibrillazione atriale parossistica o persistente. Dei 704 pazienti arruolati, 317 sono stati sottoposti ad ablazione della fibrillazione atriale senza interruzione del trattamento con dabigatran e 318 ad ablazione della fibrillazione atriale senza interruzione del trattamento con warfarin. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiografia transesofagea (TEE) prima dell'ablazione transcateretere. L'outcome primario (sanguinamento maggiore giudicato secondo i criteri ISTH) si è verificato in 5 (1,6%) pazienti nel gruppo trattato con dabigatran etexilato e in 22 (6,9%) pazienti nel gruppo trattato con warfarin (differenza di rischio -5,3%; IC 95% -8,4, -2,2; P=0,0009). Dal momento dell'ablazione e fino a 8 settimane dopo l'ablazione, non si è verificato alcun evento relativo all'endpoint composito ictus/embolia sistemica/TIA nel braccio dei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato, mentre si è verificato un evento (TIA) nel braccio trattato con warfarin. Questo studio esplorativo ha dimostrato che, nel contesto dell'ablazione, dabigatran etexilato era associato a una riduzione significativa dell'incidenza di sanguinamenti maggiori rispetto al trattamento con warfarin aggiustato per l'INR.

#### *Pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) con stent*

È stato condotto uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione degli endpoint in cieco (PROBE) (Fase IIIb) su 2 725 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con stent (RE-DUAL PCI) per valutare la duplice terapia con dabigatran etexilato (110 mg o 150 mg bid) più clopidogrel o ticagrelor (antagonista del recettore P2Y<sub>12</sub>) rispetto alla triplice terapia con warfarin (aggiustato per un INR 2,0-3,0) più clopidogrel o ticagrelor e ASA. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg bid, la duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg bid o la triplice terapia con warfarin. I pazienti anziani al di fuori degli Stati Uniti (età ≥ 80 anni di età per tutti i Paesi, età ≥ 70 anni per il Giappone) sono stati randomizzati al gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg o al gruppo trattato con triplice terapia con warfarin. L'endpoint primario era un endpoint combinato di sanguinamenti maggiori secondo la definizione ISTH o di eventi di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevanti.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del 15,4% (151 pazienti) nel gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg rispetto al 26,9% (264 pazienti) nel gruppo trattato con triplice terapia con warfarin (HR 0,52; IC 95% 0,42, 0,63; P < 0,0001 per la non inferiorità e P < 0,0001 per la superiorità) e 20,2% (154 pazienti) nel gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg rispetto al 25,7% (196 pazienti) nel corrispondente gruppo trattato con triplice terapia con warfarin (HR 0,72; CI 95% 0,58, 0,88; P < 0,0001 per la non inferiorità e P=0,002 per la superiorità). Nell'ambito dell'analisi descrittiva, gli eventi di sanguinamento maggiore TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) sono stati inferiori in entrambi i gruppi trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato rispetto al gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin: 14 eventi (1,4%) nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg rispetto a 37 eventi (3,8%) nel gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,37; IC 95% 0,20, 0,68; P=0,002) e 16 eventi (2,1%) nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg rispetto a 30 eventi (3,9%) nel corrispondente gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,51; IC 95% 0,28, 0,93; P=0,03). Per entrambi i gruppi trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato sono stati riscontrati tassi inferiori di emorragia intracranica rispetto al corrispondente gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin: 3 eventi (0,3%) nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato da 110 mg rispetto a 10 eventi (1,0%) nel gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,30; IC 95% 0,08, 1,07; P=0,06) e 1 evento (0,1%)

nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato da 150 mg rispetto a 8 eventi (1,0%) nel corrispondente gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,12; IC 95% 0,02, 0,98; P=0,047). L'incidenza dell'endpoint composito relativo a mortalità, eventi tromboembolici (infarto del miocardio, ictus o embolia sistemica) o rivascolarizzazione non pianificata nei due gruppi combinati trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato era non inferiore a quella del gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (rispettivamente 13,7% vs. 13,4%; HR 1,04; IC 95% 0,84, 1,29; P=0,0047 per la non-inferiorità). Non ci sono state differenze statistiche nei singoli componenti degli endpoint di efficacia tra i due gruppi trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato e il gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin.

Questo studio ha dimostrato che, nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a PCI con stent, il trattamento con la duplice terapia con dabigatran etexilato e un antagonista del recettore P2Y12 ha ridotto significativamente il rischio di sanguinamenti rispetto al trattamento con la triplice terapia con warfarin, con una non-inferiorità per l'endpoint composito di eventi tromboembolici.

#### Trattamento di TVP e di EP negli adulti (trattamento della TVP/EP)

L'efficacia e la sicurezza sono state analizzate in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli e replicati, RE-COVER e RE-COVER II. Questi studi hanno confrontato dabigatran etexilato (150 mg bid) con warfarin (INR target 2,0-3,0) in pazienti con TVP e/o EP acuta. L'obiettivo primario di questi studi era determinare se dabigatran etexilato non fosse inferiore a warfarin nel ridurre l'insorgenza dell'endpoint primario, ovvero il composito di recidiva di TVP e/o EP sintomatica e di morti correlate entro i 6 mesi di trattamento.

Negli studi RE-COVER e RE-COVER II aggregati, sono stati randomizzati in totale 5 153 pazienti e ne sono stati trattati 5 107.

La durata del trattamento con la dose fissa di dabigatran è stata di 174,0 giorni senza monitoraggio della coagulazione. Per i pazienti randomizzati a warfarin, il tempo mediano nell'intervallo terapeutico (INR 2,0-3,0) è stato del 60,6%.

Gli studi hanno dimostrato che il trattamento con dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno era non inferiore al trattamento con warfarin (margine di non inferiorità per RE-COVER e RE-COVER II: 3,6 per la differenza di rischio e 2,75 per l'hazard ratio).

**Tabella 22: Analisi degli endpoint primari e secondari di efficacia (TEV è un composito di TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi combinata degli studi RE-COVER e RE-COVER II.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Pazienti trattati	2 553	2 554
Recidive di TEV sintomatica e morte correlata a TEV	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Rapporto di rischio vs warfarin (intervallo di confidenza al 95%)	1,09 (0,77-1,54)	
Endpoint secondari di efficacia		

Recidive di TEV sintomatica e morti per tutte le cause	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Intervallo di confidenza al 95%	3,52-5,13	3,34-4,91
TVP sintomatica	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Intervallo di confidenza al 95%	1,29-2,35	1,09-2,08
EP sintomatica	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,70-1,54	0,67-1,49
Morti correlate a TEV	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,04-0,40	0,02-0,34
Morti per tutte le cause	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Intervallo di confidenza al 95%	1,49-2,62	1,52-2,66

#### Prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (prevenzione di TVP/EP)

Sono stati condotti due studi randomizzati, a gruppi paralleli e in doppio cieco, in pazienti precedentemente trattati con terapia anticoagulante. RE-MEDY, studio controllato con warfarin, ha arruolato pazienti già trattati da 3 a 12 mesi che necessitavano di un ulteriore trattamento anticoagulante e RE-SONATE, studio controllato con placebo, ha arruolato pazienti già trattati da 6 a 18 mesi con inibitori della vitamina K.

L'obiettivo dello studio RE-MEDY è stato quello di confrontare la sicurezza e l'efficacia di dabigatran etexilato per via orale (150 mg bid) rispetto al warfarin (INR target 2,0-3,0) per il trattamento a lungo termine e la prevenzione delle recidive di TVP e/o EP sintomatiche. Un totale di 2 866 pazienti sono stati randomizzati e 2 856 pazienti sono stati trattati. La durata del trattamento con dabigatran etexilato variava da 6 a 36 mesi (mediana 534,0 giorni). Per i pazienti randomizzati a warfarin, il tempo mediano nell'intervallo terapeutico (INR 2,0-3,0) è stato del 64,9%.

RE-MEDY ha dimostrato che il trattamento con dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno era non inferiore a quello con warfarin (margine di non inferiorità: 2,85 per l'hazard ratio e 2,8 per la differenza di rischio).

**Tabella 23: Analisi degli endpoint primari e secondari di efficacia (TEV è un insieme di TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi dello studio RE-MEDY.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Warfarin</b>
Pazienti trattati	1 430	1 426

Recidive di TEV sintomatico e morti correlate a TEV	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Rapporto di rischio vs warfarin (intervallo di confidenza al 95%)	1,44 (0,78-2,64)	
Margine di non inferiorità	2,85	
Pazienti con evento a 18 mesi	22	17
Rischio cumulativo a 18 mesi (%)	1,7	1,4
Differenza di rischio rispetto a warfarin (%)	0,4	
Intervallo di confidenza al 95%		
Margine di non inferiorità	2,8	
Endpoint secondari di efficacia		
Recidive di TEV sintomatico e morti per tutte le cause	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Intervallo di confidenza al 95%	2,12-3,95	1,77-3,48
TVP sintomatica	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,69-1,90	0,49-1,55
EP sintomatica	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,34-1,28	0,11-0,82
Morti correlate a TEV	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,00-0,39	0,00-0,39
Morti per tutte le cause	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,69-1,90	0,80-2,07

L'obiettivo dello studio RE-SONATE è stato quello di valutare la superiorità di dabigatran etexilato rispetto al placebo nella prevenzione delle recidive di TEV e/o EP sintomatiche in pazienti che avevano già completato da 6 a 18 mesi di trattamento con AVK. La terapia prevista era di 6 mesi di dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno senza necessità di monitoraggio.

Lo studio RE-SONATE ha dimostrato che dabigatran etexilato è superiore al placebo nella prevenzione delle recidive di eventi di TVP/EP sintomatiche, comprese morti per cause non spiegate, con una riduzione del rischio dal 5,6% allo 0,4% (riduzione del rischio relativo del 92% in base all'hazard ratio) durante il periodo di trattamento ( $p < 0,0001$ ). Tutte le analisi secondarie e di sensibilità dell'endpoint primario e di tutti gli endpoint secondari hanno dimostrato la superiorità di dabigatran etexilato rispetto al placebo.

Lo studio prevedeva un follow-up osservazionale di 12 mesi dopo la conclusione del trattamento. Dopo la sospensione del trattamento, l'effetto si è mantenuto fino alla fine del follow-up, indicando che l'effetto iniziale del trattamento con dabigatran etexilato è stato sostenuto. Non è stato osservato alcun effetto rebound. Alla fine del follow-up gli eventi di TEV nei pazienti trattati con dabigatran etexilato sono stati il 6,9% rispetto al 10,7% del gruppo placebo (hazard ratio 0,61 (IC 95% 0,42, 0,88),  $p=0,0082$ ).

**Tabella 24: Analisi degli endpoint primari e secondari di efficacia (TEV è un composto di TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi dello studio RE-SONATE.**

	<b>Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno</b>	<b>Placebo</b>
Pazienti trattati	681	662

Recidive di TEV sintomatiche e morti correlate	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Hazard ratio vs placebo (intervallo di confidenza al 95%)	0,08 (0,02-0,25)	
Valore di p per la superiorità	< 0,0001	
Endpoint secondari di efficacia		
Recidive di TEV e morti per tutte le cause	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,09-1,28	3,97-7,62
TVP sintomatica	2 (0,3%)	23 (3,5%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,04-1,06	2,21-5,17
EP sintomatica	1 (0,1%)	14 (2,1%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,00-0,82	1,16-3,52
Morti correlate a TEV	0 (0)	0 (0)
Intervallo di confidenza al 95%	0,00-0,54	0,00-0,56
Morti non spiegate	0 (0)	2 (0,3%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,00-0,54	0,04-1,09
Morti per tutte le cause	0 (0)	2 (0,3%)
Intervallo di confidenza al 95%	0,00-0,54	0,04-1,09

#### Studi clinici per la prevenzione del tromboembolismo nei pazienti portatori di protesi valvolari cardiache

Uno studio di fase II ha esaminato dabigatran etexilato e warfarin in un totale di 252 pazienti che sono stati sottoposti in parte a impianto recente di valvola meccanica (cioè sono stati arruolati entro l'attuale degenza ospedaliera) e in parte a impianto chirurgico di valvola cardiaca meccanica da più di tre mesi. Sono stati osservati più eventi tromboembolici (principalmente ictus e trombosi sintomatica/asintomatica della valvola protesica) e più eventi di sanguinamento con dabigatran etexilato rispetto a warfarin. Nei pazienti dell'immediato post-operatorio, i sanguinamenti maggiori si sono manifestati prevalentemente come versamenti pericardici emorragici, in particolare nei pazienti che hanno iniziato dabigatran etexilato precocemente (cioè al 3° giorno) dopo l'intervento chirurgico di impianto di protesi valvolare cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

#### Popolazione pediatrica

### Prevenzione di ictus e di embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con dabigatran etexilato in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'indicazione prevenzione di ictus ed embolia sistemica nei pazienti con FANV (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici

Lo studio DIVERSITY è stato condotto per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di dabigatran etexilato rispetto alla terapia (standard of care, SOC) nel trattamento di TEV in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età. Lo studio è stato disegnato come uno studio in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli, di non inferiorità. I pazienti arruolati sono stati randomizzati secondo uno schema 2:1 a ricevere una formulazione appropriata per l'età (capsule, granuli rivestiti o soluzione orale) di dabigatran etexilato (dosi aggiustate in base all'età e al peso) o la SOC, costituita da eparine a basso peso molecolare (EBPM) o antagonisti della vitamina K (AVK) o fondaparinux (1 paziente di 12 anni di età). L'endpoint primario era un endpoint composito di pazienti con risoluzione completa del trombo, assenza di TEV ricorrente e di mortalità correlata a TEV. I criteri di esclusione includevano meningite attiva, encefalite e ascesso intracranico.

In totale, sono stati randomizzati 267 pazienti. Di questi, 176 pazienti sono stati trattati con dabigatran etexilato e 90 pazienti in accordo alla SOC (1 paziente randomizzato non è stato trattato). Centosessantotto pazienti avevano da 12 a meno di 18 anni di età, 64 pazienti da 2 a meno di 12 anni di età e 35 pazienti avevano meno di 2 anni di età.

Dei 267 pazienti randomizzati, 81 pazienti (45,8%) nel gruppo dabigatran etexilato e 38 pazienti (42,2%) nel gruppo che ha ricevuto la SOC hanno soddisfatto i criteri per l'endpoint primario composito (risoluzione completa del trombo, assenza di TEV ricorrente e assenza di TEV correlato alla mortalità). La differenza di tasso corrispondente ha dimostrato la non inferiorità di dabigatran etexilato rispetto alla SOC. In generale, sono stati osservati risultati coerenti anche in tutti i sottogruppi: non sono state riscontrate differenze significative nell'effetto del trattamento tra i sottogruppi in base all'età, al sesso, alla provenienza geografica e alla presenza di determinati fattori di rischio. Per i 3 diversi strati di età, le percentuali di pazienti che hanno soddisfatto l'endpoint primario di efficacia nei gruppi dabigatran etexilato e SOC sono state rispettivamente 13/22 (59,1%) e 7/13 (53,8%) per i pazienti di età compresa tra la nascita e < 2 anni, 21/43 (48,8%) e 12/21 (57,1%) per i pazienti di età compresa tra i 2 e < 12 anni, e 47/112 (42,0%) e 19/56 (33,9%) per i pazienti di età compresa tra i 12 e < 18 anni.

Sanguinamenti maggiori accertati sono stati riportati in 4 pazienti (2,3%) nel gruppo trattato con dabigatran etexilato e in 2 pazienti (2,2%) nel gruppo trattato con la SOC. Non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa del tempo trascorso al primo evento di sanguinamento maggiore. Trentotto pazienti (21,6%) nel braccio trattato con dabigatran etexilato e 22 pazienti (24,4%) nel braccio trattato con la SOC hanno avuto un qualsiasi sanguinamento accertato, la maggior parte dei quali classificati come minori. L'endpoint combinato di sanguinamento maggiore (ESM) o sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante (CRNM) (durante il trattamento) è stato riportato per 6 (3,4%) pazienti nel gruppo trattato con dabigatran etexilato e 3 (3,3%) pazienti nel gruppo trattato con la SOC.

È stato condotto uno studio di sicurezza prospettico di coorte in aperto, a braccio singolo, multicentrico, di fase III (1160.108) per valutare la sicurezza di dabigatran etexilato nella prevenzione del TEV ricorrente in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni. I pazienti che necessitavano di un'ulteriore anticoagulazione a causa della presenza di un fattore di rischio clinico dopo il

completamento del trattamento iniziale per TEV confermato (da almeno 3 mesi) o dopo il completamento dello studio DIVERSITY sono stati ammessi allo studio. I pazienti idonei hanno ricevuto dosi aggiustate in base all'età e al peso di una formulazione appropriata per l'età (capsule, granuli rivestiti o soluzione orale) di dabigatran etexilato fino alla risoluzione del fattore di rischio clinico o fino a un massimo di 12 mesi. Gli endpoint primari dello studio comprendevano la recidiva di TEV, i sanguinamenti maggiori e minori e la mortalità (complessiva e correlata a eventi trombotici o tromboembolici) a 6 e 12 mesi. Gli eventi di outcome sono stati valutati da un comitato di valutazione indipendente in cieco.

Complessivamente, 214 pazienti sono entrati nello studio; tra questi, 162 pazienti nella fascia di età 1 (da 12 a meno di 18 anni), 43 pazienti nella fascia di età 2 (da 2 a meno di 12 anni) e 9 pazienti nella fascia di età 3 (dalla nascita a meno di 2 anni). Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) hanno avuto un episodio di TEV ricorrente confermato entro i primi 12 mesi dall'inizio del trattamento. Durante il periodo di trattamento, 48 pazienti (22,5%) hanno avuto sanguinamenti confermati nei primi 12 mesi. La maggior parte dei sanguinamenti è stata di lieve entità. In 3 pazienti (1,4%), si è verificato un sanguinamento maggiore confermato entro i primi 12 mesi. In 3 pazienti (1,4%), nei primi 12 mesi è stato segnalato un sanguinamento CRNM confermato. Non si sono verificati decessi in corso di trattamento. Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) hanno sviluppato una sindrome post-trombotica (PTS) o hanno avuto un peggioramento della PTS nei primi 12 mesi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, dabigatran etexilato viene rapidamente e completamente convertito in dabigatran, che è la forma attiva nel plasma. La scissione del profarmaco dabigatran etexilato per idrolisi catalizzata da esterasi al principio attivo dabigatran è la reazione metabolica predominante. La biodisponibilità assoluta di dabigatran dopo la somministrazione orale di dabigatran etexilato è stata di circa il 6,5%. Dopo la somministrazione orale di dabigatran etexilato in volontari sani, il profilo farmacocinetico di dabigatran nel plasma è caratterizzato da un rapido aumento delle concentrazioni plasmatiche con  $C_{max}$  raggiunta entro 0,5-2,0 ore dalla somministrazione.

### Assorbimento

Uno studio che ha valutato l'assorbimento post-operatorio di dabigatran etexilato, 1-3 ore dopo l'intervento chirurgico, ha dimostrato un assorbimento relativamente lento rispetto a quello riscontrato nei volontari sani, mostrando un profilo concentrazione plasmatica-tempo regolare senza elevati picchi di concentrazione plasmatica. Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte a 6 ore dalla somministrazione nel periodo postoperatorio a causa di fattori quali anestesia, paresi gastrointestinale ed effetti chirurgici indipendentemente dalla formulazione orale del medicinale. In un ulteriore studio è stato dimostrato che un assorbimento lento e ritardato è solitamente presente solo il giorno dell'intervento. Nei giorni successivi l'assorbimento di dabigatran è rapido, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 2 ore dopo la somministrazione del medicinale.

Il cibo non influisce sulla biodisponibilità di dabigatran etexilato, ma ritarda di 2 ore il tempo di raggiungimento del picco delle concentrazioni plasmatiche. La  $C_{max}$  e l'AUC erano proporzionali alla dose.

Quando i pellet vengono assunti senza l'involucro della capsula di idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), la biodisponibilità orale può aumentare del 75% dopo una singola dose e del 37% allo stato stazionario rispetto alla formulazione di riferimento in capsule. Pertanto, l'integrità delle capsule HPMC deve essere sempre preservata nell'uso clinico per evitare un aumento involontario della biodisponibilità di dabigatran etexilato (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

È stato osservato un basso legame (34-35%), indipendente dalla concentrazione, di dabigatran alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione di dabigatran pari a 60- 70 L superava il

volume dell'acqua corporea totale, indicando una moderata distribuzione tissutale di dabigatran.

### Biotrasformazione

Il metabolismo e l'escrezione di dabigatran sono stati studiati dopo la somministrazione di una singola dose endovenosa di dabigatran radiomarcato in soggetti sani di sesso maschile. Dopo una dose endovenosa, la radioattività derivata da dabigatran è stata eliminata principalmente nelle urine (85%). L'escrezione fecale ha rappresentato il 6% della dose somministrata. Il recupero della radioattività totale variava dall'88- al 94% della dose somministrata entro 168 ore dalla somministrazione. Dabigatran è soggetto a coniugazione formando acilglucuronidi farmacologicamente attivi. Esistono quattro isomeri posizionali, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronide, ciascuno dei quali rappresenta meno del 10% del totale di dabigatran nel plasma. Tracce di altri metaboliti sono rilevabili solo con metodi analitici altamente sensibili. Dabigatran viene eliminato principalmente in forma immodificata nelle urine, a una velocità di circa 100 mL/min corrispondente alla velocità di filtrazione glomerulare.

### Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di dabigatran hanno mostrato un declino biesponenziale con un'emivita terminale media di 11 ore in soggetti anziani sani. Dopo dosi multiple è stata osservata un'emivita terminale di circa 12- 14 ore. L'emivita era indipendente dalla dose. L'emivita è prolungata in caso di compromissione della funzionalità renale, come indicato nella tabella 25.

### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza renale*

Negli studi di fase I l'esposizione (AUC) a dabigatran dopo la somministrazione orale di dabigatran etexilato è circa 2,7 volte superiore nei volontari adulti con insufficienza renale moderata (CrCL tra 30 e 50 mL/min) rispetto a quelli senza insufficienza renale.

In un ristretto numero di volontari adulti con grave insufficienza renale (CrCL 10- 30 mL/min), l'esposizione (AUC) a dabigatran è stata circa 6 volte superiore e l'emivita circa 2 volte più lunga di quella osservata in una popolazione senza insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

**Tabella 25: Emivita di dabigatran totale in soggetti sani ed in soggetti con funzionalità renale compromessa.**

<b>Velocità di filtrazione glomerulare (CrCL,) [mL/min]</b>	<b>Emivita gMedia (gCV %; intervallo) [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)

Inoltre, l'esposizione a dabigatran (al tempo di valle e al picco) è stata valutata in uno studio farmacocinetico prospettico in aperto randomizzato su pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con compromissione renale severa (definita come clearance della creatinina [CrCl] pari a 15-30 mL/min) che assumevano dabigatran etexilato 75 mg due volte al giorno. Questo regime posologico ha determinato una media geometrica della concentrazione di valle di 155 ng/ml (gCV pari al 76,9%), misurata immediatamente prima della somministrazione della dose successiva e una media geometrica della concentrazione di picco di 202 ng/ml (gCV pari al 70,6%) misurata due ore dopo la somministrazione dell'ultima dose.

La clearance di dabigatran mediante emodialisi è stata studiata in 7 pazienti adulti con insufficienza renale cronica allo stadio terminale (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) senza fibrillazione atriale. La dialisi è stata condotta ad una velocità di flusso di dialisato di 700 mL/min, per una durata di quattro ore e ad una velocità di flusso ematico di 200 mL/min o 350-390 mL/min. Ciò ha comportato una rimozione rispettivamente del 50-60% delle concentrazioni di dabigatran. La quantità di sostanza eliminata dalla dialisi è proporzionale alla velocità del flusso sanguigno fino a una velocità di 300 mL/min. L'attività anticoagulante di dabigatran è diminuita con la diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e la relazione PK/PD non è stata influenzata dalla procedura.

La CrCL mediana nello studio RE-LY era di 68,4 mL/min. Quasi la metà (45,8%) dei pazienti con RE-LY aveva una CrCL > 50- < 80 mL/min. I pazienti con compromissione renale moderata (CrCL tra 30 e 50 mL/min) avevano in media concentrazioni plasmatiche di dabigatran pre- e post-dose rispettivamente superiori di 2,29 volte e 1,81 volte, rispetto ai pazienti senza compromissione renale (CrCL ≥ 80 mL/min).

La CrCL mediana nello studio RE-COVER era di 100,4 mL/min. Il 21,7% dei pazienti aveva una compromissione renale lieve (CrCL > 50- < 80 mL/min) e il 4,5% dei pazienti aveva una compromissione renale moderata (CrCL tra 30 e 50 mL/min). I pazienti con una compromissione renale lieve e moderata presentavano, allo stato stazionario, concentrazioni plasmatiche di dabigatran pre-dose in media rispettivamente 1,8 volte e 3,6 volte superiori rispetto ai pazienti con CrCL > 80 mL/min. Valori simili per la CrCL sono stati riscontrati nello studio RE-COVER II.

La CrCL mediana negli studi RE-MEDY e RE-SONATE era rispettivamente 99,0 mL/min e 99,7 mL/min. Il 22,9% e il 22,5% dei pazienti aveva una CrCL > 50- < 80 mL/min, e il 4,1% e il 4,8% aveva una CrCL compresa tra 30 e 50 mL/min negli studi RE-MEDY e RE-SONATE.

#### *Pazienti anziani*

Studi specifici di farmacocinetica di fase I con soggetti anziani hanno mostrato un aumento del 40-60% dell'AUC e di oltre il 25% della  $C_{max}$  rispetto ai soggetti giovani. L'effetto dell'età sull'esposizione a dabigatran è stato confermato nello studio RE-LY, con una concentrazione di valle superiore di circa il 31% per i soggetti di età ≥ 75 anni e un livello di valle inferiore di circa il 22% per i soggetti di età inferiore a 65 anni rispetto ai soggetti di età compresa tra 65 e 75 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Non è stata osservata alcuna variazione nell'esposizione a dabigatran in 12 soggetti adulti con insufficienza epatica moderata (Child Pugh B) rispetto a 12 soggetti di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Peso corporeo*

Le concentrazioni di valle di dabigatran sono risultate inferiori di circa il 20% nei pazienti adulti con peso corporeo > 100 kg rispetto ai pazienti con peso corporeo compreso tra 50 e 100 kg. La maggior parte (80,8%) dei soggetti apparteneva alla categoria ≥ 50 kg e < 100 kg, senza una chiara differenza rilevabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Sono disponibili dati clinici limitati in pazienti adulti di peso < 50 kg.

#### *Genere*

Nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, le femmine presentavano in media concentrazioni di valle e post-dose del 30% più elevate. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### *Origine etnica*

Non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti tra i pazienti caucasici, afroamericani, ispanici, giapponesi o cinesi per quanto riguarda la farmacocinetica e la

farmacodinamica di dabigatran.

### *Popolazione pediatrica*

La somministrazione orale di dabigatran etexilato secondo l'algoritmo di dosaggio definito dal protocollo ha determinato un'esposizione all'interno dell'intervallo osservato negli adulti con TVP/EP. Sulla base dell'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica degli studi DIVERSITY e 1160.108, le medie geometriche delle esposizioni al tempo di valle osservate sono state di 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL e 99,1 ng/mL rispettivamente in pazienti pediatrici con TEV da 0 a < 2 anni, da 2 a < 12 anni e da 12 a < 18 anni.

### Interazioni farmacocinetiche

Gli studi di interazione *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione o induzione dei principali isoenzimi del citocromo P450. Ciò è stato confermato da studi *in vivo* effettuati su volontari sani, che non hanno evidenziato alcuna interazione tra questo trattamento ed i seguenti principi attivi: atorvastatina (CYP3A4), digossina (interazione con il trasportatore P-gp) e diclofenac (CYP2C9).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli effetti osservati negli studi di tossicità a dose ripetuta erano dovuti all'effetto farmacodinamico amplificato di dabigatran.

È stato osservato un effetto sulla fertilità femminile sotto forma di una diminuzione degli impianti e di un aumento della perdita pre-impianto a dosi di 70 mg/kg (5 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti). A dosi tossiche per le madri (da 5 a 10 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti), nei ratti e nei conigli sono state osservate una diminuzione del peso corporeo e della possibilità di sopravvivenza fetale con un aumento delle variazioni fetali. Nello studio pre e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per le madri (una dose corrispondente a un livello di esposizione plasmatica 4 volte superiore a quello osservato nei pazienti).

In uno studio di tossicità giovanile condotto su ratti Han Wistar, la mortalità è stata associata ad eventi di sanguinamento ad esposizioni simili a quelle con cui si osservavano sanguinamenti negli animali adulti. Sia nei ratti adulti che in quelli giovani, la mortalità è considerata correlata all'attività farmacologica eccessiva di dabigatran associata all'esercizio di forze meccaniche durante la somministrazione e la manipolazione. I dati dello studio di tossicità giovanile non hanno indicato una maggiore sensibilità alla tossicità, né una tossicità specifica per gli animali giovani.

Negli studi di tossicologia della durata dell'intera vita nei ratti e nei topi, non è stata riscontrata alcuna evidenza di un potenziale tumorigenico di dabigatran fino a dosi massime di 200 mg/kg.

Dabigatran, la parte attiva del dabigatran etexilato mesilato, è persistente nell'ambiente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Acido tartarico  
Idrossipropilcellulosa  
Talco  
Ipromellosa

#### Involucro della capsula

Indaco carminio (E132)  
Cloruro di potassio  
Carragenina  
Biossido di titanio (E171)  
Ipromellosa

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

### **6.4 Precauzioni speciali per la conservazione**

Blister:  
Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Blister

Blister in OPA-Alu-PVC/Alu contenente 30, 60 o 180 capsule rigide.

Blister in OPA-Alu-PVC/Alu perforati a dose unitaria contenenti 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 o 180 x 1 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 Febbraio 2024

Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
SPAGNA

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà il materiale educativo per ogni indicazione terapeutica, destinandolo a tutti i medici che si prevede prescrivano/utilizzino Dabigatran Etxilato Leon Farma. Questo materiale educativo ha lo scopo di aumentare la consapevolezza in merito al rischio potenziale di sanguinamento durante il trattamento con Dabigatran Etxilato Leon Farma e di fornire indicazioni su come gestire tale rischio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e la forma del materiale educativo, come pure un piano di comunicazione, prima della distribuzione del materiale stesso. Il materiale educativo deve essere pronto per la distribuzione, per tutte le indicazioni terapeutiche, prima del lancio negli Stati membri.

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guide per il prescrittore
- Schede di allerta per i pazienti

La guida per il prescrittore deve contenere i seguenti messaggi chiave sulla sicurezza:

- Dettagli sulle popolazioni di pazienti potenzialmente esposte ad un maggior rischio di sanguinamento
- Informazioni sui medicinali che sono controindicati o che devono essere usati con cautela a causa di un aumento del rischio di sanguinamento e/o dell'aumentata esposizione a dabigatran.
- Controindicazione per i pazienti con protesi valvolari cardiache protesiche che richiedano un trattamento anticoagulante
- Tabelle relative ai dosaggi per le diverse forme di somministrazione (solo per TEV in pazienti pediatrici)
- Raccomandazione per la misurazione della funzionalità renale
- Raccomandazioni sulla riduzione della dose nelle popolazioni a rischio (solo per le indicazioni negli adulti)
- Gestione del sovradosaggio
- Utilizzo dei test di coagulazione e interpretazione dei loro risultati
- Consegna della scheda di allerta a tutti i pazienti/tutte le persone che assistono i pazienti informative loro sensibilizzazione in merito a:
  - Segni o sintomi di sanguinamento e quando rivolgersi ad un operatore sanitario.
  - Importanza dell'aderenza al trattamento
  - Necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta del paziente
  - Necessità di informare gli operatori sanitari su tutti i medicinali che il paziente sta assumendo.
  - Necessità di informare gli operatori sanitari sul trattamento in corso con Dabigatran Etexilato Leon Farma in caso di qualsiasi intervento chirurgico o procedura invasiva.
- Istruzioni sulla modalità di assunzione di Dabigatran Etexilato Leon Farma

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà una scheda di allerta per il paziente, il cui testo è incluso nell'Allegato III dell'EPAR e nella confezione con il foglietto illustrativo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### CARTONE (BLISTER)

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dabigatran etexilato Leon Farma 75 mg capsule rigide

Dabigatran etexilato Leon Farma 110 mg capsule rigide

Dabigatran etexilato Leon Farma 150 mg capsule rigide

dabigatran etexilato

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 75 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).

Ogni capsula rigida contiene 110 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

10 capsule rigide

30 capsule rigide

60 capsule rigide

180 capsule rigide

10 x 1 capsula rigida

30 x 1 capsula rigida

60 x 1 capsula rigida

100 x 1 capsula rigida

180 x 1 capsula rigida

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Deglutire la capsula intera, senza masticarla o romperla.

Leggere il foglietto illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Scheda di allerta per il paziente all'interno.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

75 mg capsule rigide

EU/1/23/1769/001 10 capsule  
EU/1/23/1769/002 10 x 1 capsule (dose unitaria)  
EU/1/23/1769/003 30 capsule  
EU/1/23/1769/004 30 x 1 capsule (dose unitaria)  
EU/1/23/1769/005 60 capsule  
EU/1/23/1769/006 60 x 1 capsule (dose unitaria)

110 mg capsule rigide

EU/1/23/1769/007 10 capsule  
EU/1/23/1769/008 10 x 1 capsule (dose unitaria)  
EU/1/23/1769/009 30 capsule  
EU/1/23/1769/010 30 x 1 capsule (dose unitaria)  
EU/1/23/1769/011 60 capsule  
EU/1/23/1769/012 60 x 1 capsule (dose unitaria)  
EU/1/23/1769/013 100 x 1 capsule (dose unitaria)  
EU/1/23/1769/014 180 capsule  
EU/1/23/1769/015 180 x 1 capsule (dose unitaria)

150 mg capsule rigide

EU/1/23/1769/016 10 x 1 capsule (dose unitaria)

EU/1/23/1769/017 30 capsule

EU/1/23/1769/018 30 x 1 capsule (dose unitaria)

EU/1/23/1769/019 60 capsule

EU/1/23/1769/020 60 x 1 capsule (dose unitaria)

EU/1/23/1769/021 100 x 1 capsule (dose unitaria)

EU/1/23/1769/022 180 capsule

EU/1/23/1769/023 180 x 1 capsule (dose unitaria)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Dabigatran etexilato Leon Farma 75 mg

Dabigatran etexilato Leon Farma 110 mg

Dabigatran etexilato Leon Farma 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dabigatran etexilato Leon Farma 75 mg capsule rigide

Dabigatran etexilato Leon Farma 110 mg capsule rigide

Dabigatran etexilato Leon Farma 150 mg capsule rigide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente**

### **Dabigatran etexilato Leon Farma 75 mg capsule rigide** dabigatran etexilato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Dabigatran etexilato Leon Farma e a cosa serve
2. Cosa è deve sapere prima di prendere Dabigatran etexilato Leon Farma
3. Come prendere Dabigatran etexilato Leon Farma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dabigatran etexilato Leon Farma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Dabigatran etexilato Leon Farma e a cosa serve**

Dabigatran etexilato Leon Farma contiene il principio attivo dabigatran etexilato e appartiene a un gruppo di farmaci chiamati anticoagulanti. Agisce bloccando l'azione di una sostanza presente nell'organismo coinvolta nella formazione di coaguli di sangue.

Dabigatran etexilato Leon Farma è utilizzato negli adulti per:

- prevenire la formazione di coaguli di sangue nelle vene a seguito di interventi di chirurgia per sostituzione del ginocchio o dell'anca

Dabigatran etexilato Leon Farma è utilizzato nei bambini per:

- trattare i coaguli di sangue e prevenire la formazione di nuovi coaguli di sangue.

#### **2. Cosa è deve sapere prima di prendere Dabigatran etexilato Leon Farma**

##### **Non prenda Dabigatran etexilato Leon Farma**

- se è allergico a dabigatran etexilato o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se la funzionalità renale è gravemente ridotta.
- se ha un sanguinamento in corso.
- se ha lesioni a un organo del corpo che aumentano il rischio di grave sanguinamento (ad esempio, ulcera gastrica, lesioni o sanguinamenti al cervello, interventi chirurgici recenti al cervello o agli occhi).
- se ha una maggiore tendenza al sanguinamento. Questa può essere congenita, dovuta a causa sconosciuta o dovuta ad altri medicinali.
- se sta assumendo medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue (ad esempio warfarin, rivaroxaban, apixaban o eparina), tranne in caso di passaggio da un trattamento anticoagulante ad un altro, quando è applicato un catetere venoso od arterioso attraverso cui viene

- somministrata eparina per mantenerlo aperto o quando il battito del suo cuore viene riportato alla normalità con una procedura chiamata ablazione transcatetere per fibrillazione atriale.
- se la funzionalità del fegato è gravemente ridotta o se ha una malattia del fegato che può causare la morte.
  - se sta assumendo ketoconazolo o itraconazolo per via orale, medicinali per il trattamento delle infezioni fungine.
  - se sta assumendo ciclosporina per via orale, un medicinale per prevenire episodi di rigetto dopo un trapianto d'organo.
  - se sta assumendo dronedarone, un medicinale utilizzato per il trattamento delle anomalie del battito cardiaco.
  - se sta assumendo un prodotto combinato a base di glecaprevir e pibrentasvir, un medicinale antivirale utilizzato per il trattamento dell'epatite C
  - se le è stata impiantata una valvola cardiaca artificiale che richiede una fluidificazione permanente del sangue.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Dabigatran etexilato Leon Farma. Può anche aver bisogno di rivolgersi al medico durante il trattamento con questo medicinale se manifesta sintomi o se deve essere sottoposto ad un intervento chirurgico.

**Informi il medico** se soffre o ha sofferto di qualsiasi condizione medica o malattia, in particolare di quelle incluse nel seguente elenco:

- se presenta un aumentato rischio di sanguinamento come:
  - in ha avuto un recente sanguinamento.
  - se è stato effettuato un prelievo chirurgico di tessuto (biopsia) nell'ultimo mese.
  - se ha subito un infortunio grave (ad esempio una frattura ossea, un trauma cranico o un qualsiasi infortunio che abbia richiesto un intervento chirurgico).
  - se soffre di un'infezione dell'esofago o dello stomaco.
  - se ha problemi di reflusso dei succhi gastrici nell'esofago.
  - se sta assumendo medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento. Vedere il paragrafo 'Altri medicinali e Dabigatran etexilato Leon Farma' di seguito.
  - se sta assumendo medicinali antinfiammatori quali diclofenac, ibuprofene, piroxicam.
  - se soffre di un'infezione del cuore (endocardite batterica).
  - se sa di avere una ridotta funzionalità renale o se soffre di disidratazione (i sintomi includono la sensazione di sete e l'emissione di quantità ridotte di urina di colore scuro (concentrata)/schiumosa).
  - se ha più di 75 anni.
  - se è un paziente adulto e pesa 50 kg o meno.
  - solo per l'uso nei bambini: se il bambino ha un'infezione intorno o all'interno del cervello
- se ha avuto un attacco cardiaco o se le sono state diagnosticate condizioni che aumentano il rischio di sviluppare un attacco cardiaco.
- se soffre di una malattia del fegato associata ad alterazioni degli esami del sangue. In questo caso l'uso di questo medicinale non è raccomandato.

### **Faccia particolare attenzione con Dabigatran etexilato Leon Farma**

- se deve sottoporsi a un'operazione:

In questo caso, Dabigatran etexilato Leon Farma dovrà essere sospeso temporaneamente a causa di un aumento del rischio di sanguinamento durante e subito dopo l'operazione. È molto importante assumere Dabigatran etexilato Leon Farma prima e dopo l'intervento esattamente negli orari indicati dal medico.

- se un intervento prevede la presenza di un catetere o un'iniezione nella colonna vertebrale (ad esempio, per l'anestesia epidurale o spinale o per la riduzione del dolore):
  - è molto importante assumere Dabigatran etexilato Leon Farma prima e dopo l'intervento esattamente negli orari indicati dal medico.
  - informi immediatamente il medico se presenta intorpidimento o debolezza alle gambe o problemi all'intestino o alla vescica dopo la fine dell'anestesia, perché è necessaria un'assistenza urgente.
- se cade o si ferisce durante il trattamento, soprattutto se prende un colpo alla testa. Chiami con urgenza il medico. Potrebbe essere necessario un controllo medico, in quanto può essere esposto ad un aumentato rischio di sanguinamento.
- se sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immunitario che provoca un aumento del rischio di coaguli di sangue), informare il medico che deciderà se è necessario modificare il trattamento.

### **Altri medicinali e Dabigatran etexilato Leon Farma**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. **In particolare, deve informare il medico prima di assumere Dabigatran etexilato Leon Farma se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito:**

- Medicinali che riducono la coagulazione del sangue (ad es. warfarin, fenprocumone, acenocumarolo, eparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acido acetilsalicilico)
- Medicinali per il trattamento delle infezioni fungine (ad es. ketoconazolo, itraconazolo), a meno che non siano applicati solo sulla pelle
- Medicinali per il trattamento del battito cardiaco alterato (ad es. amiodarone, dronedarone, chinidina, verapamil). Se sta assumendo medicinali contenenti amiodarone, chinidina o verapamil, il medico può dirle di usare una dose ridotta di Dabigatran etexilato Leon Farma, a seconda della condizione per cui le è stato prescritto. Vedere anche paragrafo 3.
- Medicinali per prevenire episodi di rigetto dopo trapianto d'organo (ad es. tacrolimus, ciclosporina)
- L'associazione di glecaprevir e pibrentasvir (un medicinale antivirale utilizzato per il trattamento dell'epatite C)
- Medicinali antinfiammatori e antidolorifici (ad es. acido acetilsalicilico, ibuprofene, diclofenac)
- Erba di San Giovanni, un medicinale di origine vegetale per il trattamento della depressione
- Medicinali antidepressivi chiamati inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina
- Rifampicina o claritromicina (due antibiotici)
- Medicinali antivirali per la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (ad es. ritonavir)
- Alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (ad es. carbamazepina, fenitoina)

### **Gravidanza e allattamento**

Gli effetti di Dabigatran etexilato Leon Farma sulla gravidanza e sul feto non sono noti. Non deve assumere questo medicinale se è in gravidanza, a meno che il medico non le comunichi che è sicuro farlo. Se è una donna in età fertile, deve evitare la gravidanza durante il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma.

Non deve allattare durante il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Dabigatran etexilato Leon Farma non ha effetti noti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

### 3. Come prendere Dabigatran etexilato Leon Farma

Le capsule di Dabigatran etexilato Leon Farma possono essere utilizzate negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 8 anni che siano in grado di deglutire le capsule intere. Esistono altre forme di dosaggio adatte all'età per il trattamento dei bambini di età inferiore a 8 anni:

- Altre forme farmaceutiche possono essere più appropriate per la somministrazione a questa popolazione, come i granuli rivestiti che possono essere utilizzati nei bambini di età inferiore ai 12 anni non appena il bambino è in grado di deglutire alimenti morbidi.

- Le altre forme farmaceutiche, come la polvere e il solvente per soluzione orale, devono essere utilizzate solo nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

**Prenda Dabigatran etexilato Leon Farma come raccomandato per le seguenti condizioni:**

Prevenzione della formazione di coaguli di sangue dopo un intervento di sostituzione del ginocchio o dell'anca

La dose raccomandata è di **220 mg una volta al giorno** (assunta come 2 capsule da 110 mg).

Se la **funzionalità dei suoi reni è ridotta** di oltre la metà o se ha **75 anni o più**, la dose raccomandata è **150 mg una volta al giorno** (assunta come 2 capsule da 75 mg).

Se sta assumendo medicinali contenenti **amiodarone, chinidina o verapamil**, la dose raccomandata è **150 mg una volta al giorno** (assunta come 2 capsule da 75 mg).

Se sta assumendo **medicinali contenenti verapamil e la sua funzionalità dei suoi reni è ridotta** di oltre la metà, deve essere trattato con una dose ridotta di Dabigatran etexilato Leon Farma pari a **75 mg** perché il rischio di sanguinamento può aumentare.

Per entrambi i tipi di intervento, il trattamento non deve essere iniziato in caso di sanguinamento dal sito dell'operazione. Se il trattamento non può essere iniziato prima del giorno successivo all'intervento chirurgico, la somministrazione deve iniziare con una dose di 2 capsule una volta al giorno.

Dopo intervento di sostituzione del ginocchio

Il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma deve iniziare entro 1- 4 ore dalla fine dell'intervento chirurgico, assumendo una singola capsula. In seguito deve assumere due capsule una volta al giorno, per un totale di 10 giorni.

Dopo intervento di sostituzione dell'anca

Il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma deve iniziare entro 1- 4 ore dalla fine dell'intervento chirurgico, assumendo una singola capsula. In seguito deve assumere due capsule una volta al giorno, per un totale di 28- 35 giorni.

Trattamento dei coaguli di sangue e prevenzione della formazione di nuovi coaguli di sangue nei bambini

Dabigatran etexilato Leon Farma deve essere assunto due volte al giorno, una dose al mattino e una alla sera, approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. L'intervallo di somministrazione deve avvicinarsi il più possibile alle 12 ore.

La dose raccomandata dipende dal peso e dall'età del paziente. Il medico determinerà la dose corretta. Il medico potrà aggiustare la dose nel corso del trattamento. Continui a usare tutti gli altri medicinali, a meno che il medico non le dica di interromperne qualcuno.

La Tabella 1 mostra le dosi singole e giornaliere totali di Dabigatran etexilato Leon Farma in milligrammi (mg). Le dosi dipendono dal peso in chilogrammi (kg) e dall'età in anni del paziente.

**Tabella 1: Tabella di dosaggio per Dabigatran etexilato Leon Farma capsule.**

Combinazioni peso/età		Dose singola in mg	Dose giornaliera totale in mg
Peso in kg	Età in anni		
Da 11 a meno di 13 kg	Da 8 a meno di 9 anni	75	150
Da 13 a meno di 16 kg	Da 8 a meno di 11 anni	110	220
Da 16 a meno di 21 kg	Da 8 a meno di 14 anni	110	220
Da 21 a meno di 26 kg	Da 8 a meno di 16 anni	150	300
Da 26 a meno di 31 kg	Da 8 a meno di 18 anni	150	300
Da 31 a meno di 41 kg	Da 8 a meno di 18 anni	185	370
Da 41 a meno di 51 kg	Da 8 a meno di 18 anni	220	440
Da 51 a meno di 61 kg	Da 8 a meno di 18 anni	260	520
Da 61 a meno di 71 kg	Da 8 a meno di 18 anni	300	600
Da 71 a meno di 81 kg	Da 8 a meno di 18 anni	300	600
81 kg o più	Da 10 a meno di 18 anni	300	600

Dosi singole che richiedono combinazioni di più capsule:

- 300 mg: due capsule da 150 mg o  
quattro capsule da 75  
mg
- 260 mg: una capsula da 110 mg più una da 150 mg o  
una capsula da 110 mg e due da 75 mg
- 220 mg: due capsule da 110 mg
- 185 mg: una capsula da 75 mg più una da 110 mg
- 150 mg: una capsula da 150 mg o  
due capsule da 75 mg

### Come prendere Dabigatran etexilato Leon Farma

Dabigatran etexilato Leon Farma può essere assunto con o senza cibo. La capsula deve essere deglutita intera con un bicchiere d'acqua, per garantire l'arrivo allo stomaco. Non rompere, masticare o svuotare i pellet dalla capsula, poiché ciò potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento.

### Modifica del trattamento anticoagulante

Non cambi il suo trattamento anticoagulante senza una specifica indicazione del medico.

### Se prende più Dabigatran etexilato Leon Farma di quanto deve

L'assunzione di una quantità eccessiva di questo farmaco aumenta il rischio di sanguinamento. Si rivolga immediatamente al medico se ha assunto un numero eccessivo di capsule. Sono disponibili opzioni di trattamento specifiche.

### Se dimentica di prendere Dabigatran etexilato Leon Farma

Prevenzione della formazione di coaguli di sangue dopo un intervento di sostituzione del ginocchio o dell'anca

Continui con le dosi giornaliere restanti di Dabigatran etexilato Leon Farma all'ora consueta del giorno successivo.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### Trattamento dei coaguli di sangue e prevenzione del ripetersi di coaguli di sangue nei bambini

La dose dimenticata può essere assunta fino a 6 ore prima della dose successiva.

Se mancano meno di 6 ore alla dose successiva, la dose dimenticata deve essere saltata.

Non raddoppi la dose per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma**

Assuma Dabigatran etexilato Leon Farma esattamente come prescritto. Non sospenda l'assunzione di questo medicinale senza averne prima parlato con il medico, perché il rischio di sviluppare un coagulo di sangue può essere maggiore se si interrompe il trattamento troppo presto. Contatti il medico se manifesta un'indigestione dopo aver assunto Dabigatran etexilato Leon Farma.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Dabigatran etexilato Leon Farma agisce sulla coagulazione del sangue, pertanto la maggior parte degli effetti indesiderati è legata a segni come lividi o sanguinamenti. Possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi, che costituiscono gli effetti indesiderati più gravi e, indipendentemente dalla loro localizzazione, possono diventare invalidanti, pericolosi per la vita o addirittura portare alla morte. In alcuni casi, questi sanguinamenti possono non essere evidenti.

Se manifesta un qualsiasi sanguinamento che non si risolve spontaneamente o se manifesta segni di sanguinamento eccessivo (debolezza eccezionale, stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa o gonfiore inspiegabile) consulti immediatamente il medico. Il medico può decidere di tenerla sotto stretta osservazione o di cambiare il trattamento.

Informi immediatamente il medico se manifesta una reazione allergica grave che causa respirazione difficoltosa o capogiro.

I possibili effetti indesiderati sono elencati di seguito, raggruppati per frequenza con cui si manifestano.

#### Prevenzione della formazione di coaguli di sangue dopo un intervento di sostituzione del ginocchio o dell'anca

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Diminuzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza contenuta nei globuli rossi)  
Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Sanguinamento che può verificarsi dal naso, nello stomaco o nell'intestino, dal pene/vagina o dalle vie urinarie (compreso il sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso), dalle emorroidi, dal retto, sotto la pelle, in un'articolazione, da una ferita o successivamente ad essa, dopo un intervento chirurgico.
- Formazione di ematomi o lividura che si verifica dopo un intervento chirurgico.
- Presenza di sangue nelle feci rilevata da un esame di laboratorio
- Diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue
- Diminuzione della percentuale di cellule del sangue
- Reazione allergica

- Vomito
- Frequenti movimenti intestinali con feci sciolei o liquide
- Sensazione di malessere
- Secrezione della ferita (essudazione di liquido che fuoriesce dalla ferita chirurgica)
- Aumento degli enzimi epatici
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, causato da problemi del fegato o del sangue.

**Raro** (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Sanguinamento
- Sanguinamento che può verificarsi nel cervello, da un'incisione chirurgica, dal sito di iniezione o dal sito di inserimento di un catetere in una vena.
- Secrezione macchiata di sangue dal sito di inserimento di un catetere in una vena
- Tosse con sangue o espettorato macchiato di sangue
- Diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- Diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue dopo un'operazione.
- Reazione allergica grave che causa respirazione difficoltosa o capogiro
- Reazione allergica grave che provoca gonfiore del viso o della gola
- Eruzione cutanea notevole, caratterizzata da protuberanze color rosso scuro, rigonfie e pruriginose, causate da una reazione allergica.
- Improvvisa alterazione della pelle che ne modifica il colore e l'aspetto
- Prurito
- Ulcera dello stomaco o dell'intestino (compresa ulcera dell'esofago)
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reflusso di succo gastrico nell'esofago
- Mal di pancia o mal di stomaco
- Indigestione
- Difficoltà di deglutizione
- Fluido che fuoriesce da una ferita
- Fluido che fuoriesce da una ferita dopo un'operazione

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Difficoltà di respirazione o respiro sibilante
- Diminuzione del numero o addirittura assenza di globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Perdita di capelli

Trattamento dei coaguli di sangue e prevenzione della riformazione di coaguli di sangue nei bambini

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue
- Diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- Eruzione cutanea notevole, caratterizzata da protuberanze color rosso scuro, rigonfie e pruriginose, causate da una reazione allergica.
- Improvvisa alterazione della pelle che ne modifica il colore e l'aspetto.
- Formazione di un ematoma
- Sanguinamento dal naso
- Reflusso di succo gastrico nell'esofago
- Vomito
- Sensazione di malessere
- Frequenti movimenti intestinali con feci sciolte o liquide
- Indigestione
- Perdita di capelli
- Aumento degli enzimi del fegato

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Diminuzione del numero di globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Sanguinamento che può verificarsi nello stomaco o nell'intestino, dal cervello, dal retto, da pene/vagina o dalle vie urinarie (compreso il sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso), o sotto la pelle
- Diminuzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza contenuta nei globuli rossi)
- Diminuzione della percentuale di cellule del sangue
- Prurito
- Tosse con sangue o espettorato macchiato di sangue
- Mal di pancia o mal di stomaco
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reazione allergica
- Difficoltà di deglutizione
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, causato da problemi del fegato o del sangue.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Assenza di globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Reazione allergica grave che provoca respirazione difficoltosa o capogiro.
- Reazione allergica grave che provoca gonfiore del viso o della gola
- Difficoltà di respirazione o respiro sibilante
- Sanguinamento
- Sanguinamento che può verificarsi in un'articolazione o a causa di una ferita, di un'incisione chirurgica, dal sito di iniezione o dal sito di inserimento del catetere in una vena
- Sanguinamento che può verificarsi dalle emorroidi
- Ulcera dello stomaco o dell'intestino (compresa ulcera all'esofago)
- Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato

#### **Segnalazione degli effetti collaterali**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Dabigatran etexilato Leon Farma**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza, che è riportata sulla confezione o sul blister dopo la dicitura "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Per la confezione in blister: Non conservare a temperatura superiore a 30° C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Dabigatran etexilato Leon Farma**

- Il principio attivo è dabigatran etexilato. Ogni capsula rigida contiene 75 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).
- Gli altri componenti sono acido tartarico, idrossipropilcellulosa, talco e ipromellosa.

- L'involucro della capsula contiene cloruro di potassio, carragenina, biossido di titanio (E171) e ipromellosa.

### **Descrizione dell'aspetto di Dabigatran etexilato Leon Farma e contenuto della confezione**

Dabigatran etexilato Leon Farma 75 mg sono capsule (circa 18 mm) con testa e corpo color bianco, opaco, riempite con pellet di colore da biancastro a giallastro.

Dabigatran etexilato Leon Farma è disponibile in confezioni contenenti 10, 30 o 60 capsule rigide in blister di alluminio-alluminio.

Dabigatran etexilato Leon Farma è disponibile in confezioni contenenti 10 x 1, 30 x 1 o 60 x 1 capsule rigide in blister in alluminio perforati, divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, Nº 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
SPAGNA

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **Belgio/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

#### **Lussemburgo/Lussemburgo**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Repubblica Ceca**

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

#### **Danimarca**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

#### **Malta**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Germania**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

#### **Paesi Bassi**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

#### **Eesti**

Laboratorios León Farma S.A

#### **Norge**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Spagna**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Francia**

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

**Irlanda**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ísola**

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

**Lettonia**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

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

**Portogallo**

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

**Slovenia**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Repubblica Slovacca**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Suomi/Finlandia**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

**Regno Unito (Irlanda del Nord)**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato ~~Febbraio~~ 2024**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

## **Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente**

### **Dabigatran etexilato Leon Farma 110 mg capsule rigide** dabigatran etexilato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Dabigatran etexilato Leon Farma e a cosa serve
2. Cosa è deve sapere prima di prendere Dabigatran etexilato Leon Farma
3. Come prendere Dabigatran etexilato Leon Farma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dabigatran etexilato Leon Farma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Dabigatran etexilato Leon Farma e a cosa serve**

Dabigatran etexilato Leon Farma contiene il principio attivo dabigatran etexilato e appartiene a un gruppo di farmaci chiamati anticoagulanti. Agisce bloccando l'azione di una sostanza presente nell'organismo coinvolta nella formazione di coaguli di sangue.

Dabigatran etexilato Leon Farma è utilizzato negli adulti per:

- prevenire la formazione di coaguli di sangue nelle vene a seguito di interventi di chirurgia per sostituzione del ginocchio o dell'anca.
- prevenire coaguli di sangue nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni del corpo se presenta un tipo di alterazione del ritmo cardiaco chiamata fibrillazione atriale non valvolare e almeno un altro fattore di rischio.
- trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe e dei polmoni e prevenire che i coaguli di sangue si riformino nelle vene delle gambe e dei polmoni.

Dabigatran etexilato Leon Farma è utilizzato nei bambini per:

- trattare i coaguli di sangue e prevenire la formazione di nuovi coaguli di sangue.

#### **2. Cosa è deve sapere prima di prendere Dabigatran etexilato Leon Farma**

##### **Non prenda Dabigatran etexilato Leon Farma**

- se è allergico a dabigatran etexilato o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se la funzionalità renale è gravemente ridotta.
- se ha un sanguinamento in corso.

- se ha lesioni a un organo del corpo che aumentano il rischio di grave sanguinamento (ad esempio, ulcera gastrica, lesioni o sanguinamenti al cervello, interventi chirurgici recenti al cervello o agli occhi).
- se ha una maggiore tendenza al sanguinamento. Questa può essere congenita, dovuta a causa sconosciuta o dovuta ad altri medicinali.
- se sta assumendo medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue (ad esempio warfarin, rivaroxaban, apixaban o eparina), tranne in caso di passaggio da un trattamento anticoagulante ad un altro, quando è applicato un catetere venoso od arterioso attraverso cui viene somministrata eparina per mantenerlo aperto o quando il battito del suo cuore viene riportato alla normalità con una procedura chiamata ablazione transcateretere per fibrillazione atriale.
- se la funzionalità del fegato è gravemente ridotta o se ha da una malattia del fegato che può causare la morte.
- se sta assumendo ketoconazolo o itraconazolo per via orale, medicinali per il trattamento delle infezioni fungine.
- se sta assumendo ciclosporina per via orale, un medicinale per prevenire episodi di rigetto dopo un trapianto d'organo.
- se sta assumendo dronedarone, un medicinale utilizzato per il trattamento delle anomalie del battito cardiaco.
- se sta assumendo un prodotto combinato a base di glecaprevir e pibrentasvir, un medicinale antivirale utilizzato per il trattamento dell'epatite C
- se le è stata impiantata una valvola cardiaca artificiale che richiede una fluidificazione permanente del sangue.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Dabigatran etexilato Leon Farma. Può anche aver bisogno di rivolgersi al medico durante il trattamento con questo medicinale se manifesta sintomi o se deve essere sottoposto ad un intervento chirurgico.

**Informi il medico** se soffre o ha sofferto di qualsiasi condizione medica o malattia, in particolare di quelle incluse nel seguente elenco:

- se presenta un aumentato rischio di sanguinamento come:
  - se ha avuto recente sanguinamento.
  - se è stato effettuato un prelievo chirurgico di tessuto (biopsia) nell'ultimo mese.
  - se ha subito un infortunio grave (ad esempio una frattura ossea, un trauma cranico o un qualsiasi infortunio che abbia richiesto un intervento chirurgico).
  - se soffre di un'infezione dell'esofago o dello stomaco.
  - se ha problemi di reflusso dei succhi gastrici nell'esofago.
  - se sta assumendo medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento. Vedere il paragrafo 'Altri medicinali e Dabigatran etexilato Leon Farma' di seguito.
  - se sta assumendo medicinali antinfiammatori quali diclofenac, ibuprofene, piroxicam.
  - se soffre di un'infezione del cuore (endocardite batterica).
  - se sa di avere una ridotta funzionalità renale o se soffre di disidratazione (i sintomi comprendono la sensazione di sete e l'emissione di quantità ridotte di urina di colore scuro (concentrata)/schiumosa).
  - se ha più di 75 anni.
  - se è un paziente adulto e pesa 50 kg o meno.
  - solo per l'uso nei bambini: se il bambino ha un'infezione intorno o all'interno del cervello.
- se ha avuto un attacco cardiaco o se le sono state diagnosticate condizioni che aumentano il rischio di sviluppare un attacco cardiaco.

- se soffre di una malattia del fegato associata ad alterazioni degli esami del sangue. In questo caso l'uso di questo medicinale non è raccomandato.

### **Faccia particolare attenzione con Dabigatran etexilato Leon Farma**

- se deve sottoporsi a un'operazione:  
In questo caso, Dabigatran etexilato Leon Farma dovrà essere sospeso temporaneamente a causa di un aumento del rischio di sanguinamento durante e subito dopo l'operazione. È molto importante assumere Dabigatran etexilato Leon Farma prima e dopo l'intervento esattamente negli orari indicati dal medico.
- se un intervento prevede la presenza di un catetere o un'iniezione nella colonna vertebrale (ad esempio, per l'anestesia epidurale o spinale o per la riduzione del dolore):
  - è molto importante assumere Dabigatran etexilato Leon Farma prima e dopo l'intervento esattamente negli orari indicati dal medico.
  - informi immediatamente il medico se presenta intorpidimento o debolezza alle gambe o problemi all'intestino o alla vescica dopo la fine dell'anestesia, perché è necessaria un'assistenza urgente.
- se cade o si ferisce durante il trattamento, soprattutto se prende un colpo alla testa. Chiami con urgenza il medico. Potrebbe essere necessario un controllo medico, in quanto può essere esposto ad un aumentato rischio di sanguinamento.
- se sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immunitario che provoca un aumento del rischio di coaguli di sangue), informare il medico che deciderà se è necessario modificare il trattamento.

### **Altri medicinali e Dabigatran etexilato Leon Farma**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. **In particolare, deve informare il medico prima di assumere Dabigatran etexilato Leon Farma se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito:**

- Medicinali che riducono la coagulazione del sangue (ad es. warfarin, fenprocumone, acenocumarolo, eparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acido acetilsalicilico)
- Medicinali per il trattamento delle infezioni fungine (ad es. ketoconazolo, itraconazolo), a meno che non siano applicati solo sulla pelle
- Medicinali per il trattamento del battito cardiaco alterato (ad es. amiodarone, dronedarone, chinidina, verapamil). Se sta assumendo medicinali contenenti amiodarone, chinidina o verapamil, il medico può dirle di usare una dose ridotta di Dabigatran etexilato Leon Farma, a seconda della condizione per cui le è stato prescritto. Vedere anche paragrafo 3.
- Medicinali per prevenire episodi di rigetto dopo trapianto d'organo (ad es. tacrolimus, ciclosporina)
- L'associazione di glecaprevir e pibrentasvir (un medicinale antivirale utilizzato per il trattamento dell'epatite C)
- Medicinali antinfiammatori e antidolorifici (ad es. acido acetilsalicilico, ibuprofene, diclofenac)
- Erba di San Giovanni, un medicinale di origine vegetale per il trattamento della depressione
- Medicinali antidepressivi chiamati inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina
- Rifampicina o claritromicina (due antibiotici)
- Medicinali antivirali per la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (ad es. ritonavir)
- Alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (ad es. carbamazepina, fenitoina)

### **Gravidanza e allattamento**

Gli effetti di Dabigatran etexilato Leon Farma sulla gravidanza e sul feto non sono noti. Non deve assumere questo medicinale se è in gravidanza, a meno che il medico non le comunichi che è sicuro farlo. Se è una donna in età fertile, deve evitare la gravidanza durante il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma.

Non deve allattare durante il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Dabigatran etexilato Leon Farma non ha effetti noti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

### **3. Come prendere Dabigatran etexilato Leon Farma**

Le capsule di Dabigatran etexilato Leon Farma possono essere utilizzate negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 8 anni che siano in grado di deglutire le capsule intere. Esistono altre forme di dosaggio adatte all'età per il trattamento dei bambini di età inferiore a 8 anni:

- Altre forme farmaceutiche possono essere più appropriate per la somministrazione a questa popolazione, come i granuli rivestiti che possono essere utilizzati nei bambini di età inferiore ai 12 anni non appena il bambino è in grado di deglutire alimenti morbidi.

- Le altre forme farmaceutiche, come la polvere e il solvente per soluzione orale, devono essere utilizzate solo nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

#### **Prenda Dabigatran etexilato Leon Farma come raccomandato per le seguenti condizioni:**

##### Prevenzione della formazione di coaguli di sangue dopo un intervento di sostituzione del ginocchio o dell'anca

La dose raccomandata è di **220 mg una volta al giorno** (assunta come 2 capsule da 110 mg).

Se la **funzionalità dei suoi reni è ridotta** di oltre la metà o se ha **75 anni o più**, la dose raccomandata è **150 mg una volta al giorno** (assunta come 2 capsule da 75 mg).

Se sta assumendo medicinali contenenti **amiodarone, chinidina o verapamil**, la dose raccomandata è **150 mg una volta al giorno** (assunta come 2 capsule da 75 mg).

Se sta assumendo **medicinali contenenti verapamil e la sua funzionalità dei suoi reni è ridotta** di oltre la metà, deve essere trattato con una dose ridotta di Dabigatran etexilato Leon Farma pari a **75 mg** perché il rischio di sanguinamento può aumentare.

Per entrambi i tipi di intervento, il trattamento non deve essere iniziato in caso di sanguinamento dal sito dell'operazione. Se il trattamento non può essere iniziato prima del giorno successivo all'intervento chirurgico, la somministrazione deve iniziare con una dose di 2 capsule una volta al giorno.

##### *Dopo intervento di sostituzione del ginocchio*

Il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma deve iniziare entro 1- 4 ore dalla fine dell'intervento chirurgico, assumendo una singola capsula. In seguito deve assumere due capsule una volta al giorno per un totale di 10 giorni.

##### *Dopo intervento di sostituzione dell'anca*

Il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma deve iniziare entro 1- 4 ore dalla fine dell'intervento chirurgico, assumendo una singola capsula. In seguito deve assumere due capsule una volta al giorno per un totale di 28-35 giorni.

Prevenzione dell'ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo dovuta alla formazione di coaguli di sangue che si sviluppano in seguito a battito cardiac alterato e trattamento di coaguli di sangue nelle vene delle gambe e dei polmoni, compresa la prevenzione della riformazione di coaguli di sangue nelle vene delle gambe e dei polmoni

La dose raccomandata è di 300 mg assunti come **una capsula da 150 mg due volte al giorno**.

Se ha **80 anni o più**, la dose raccomandata è di 220 mg assunti come **una capsula da 110 mg due volte al giorno**.

Se sta assumendo **medicinali contenenti verapamil**, deve essere trattato con una dose ridotta di Dabigatran etexilato Leon Farma, pari a 220 mg assunti come **una capsula da 110 mg due volte al giorno**, perché il rischio di sanguinamento può aumentare.

Se è **potenzialmente esposto ad un maggior rischio di sanguinamento**, il medico può decidere di prescrivere una dose di 220 mg assunti come **una capsula da 110 mg due volte al giorno**.

Può continuare ad assumere questo medicinale se il battito del suo cuore deve essere riportato alla normalità con una procedura chiamata cardioversione. Prenda Dabigatran etexilato Leon Farma secondo le istruzioni del medico.

Se le è stato inserito un dispositivo medico (stent) in un vaso sanguigno per mantenerlo aperto in una procedura chiamata intervento coronarico percutaneo con stent, può essere trattato con Dabigatran etexilato Leon Farma dopo che il medico avrà determinato che è stato raggiunto il normale controllo della coagulazione del sangue. Assuma Dabigatran etexilato Leon Farma secondo le istruzioni del medico.

Trattamento dei coaguli di sangue e prevenzione della formazione di nuovi coaguli di sanguenei bambini

Dabigatran etexilato Leon Farma deve essere assunto due volte al giorno, una dose al mattino e una alla sera, approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. L'intervallo di somministrazione deve avvicinarsi il più possibile alle 12 ore.

La dose raccomandata dipende dal peso e dall'età del paziente. Il medico determinerà la dose corretta. Il medico potrà aggiustare la dose nel corso del trattamento. Continui a usare tutti gli altri medicinali, a meno che il medico non le dica di interromperne qualcuno.

La Tabella 1 mostra le dosi singole e giornaliere totali di Dabigatran etexilato Leon Farma in milligrammi (mg). Le dosi dipendono dal peso in chilogrammi (kg) e dall'età in anni del paziente.

**Tabella 1: Tabella di dosaggio per Dabigatran etexilato Leon Farma capsule.**

Combinazioni peso/età		Dose singola in mg	Dose giornaliera totale in mg
Peso in kg	Età in anni		
Da 11 a meno di 13 kg	Da 8 a meno di 9 anni	75	150
Da 13 a meno di 16 kg	Da 8 a meno di 11 anni	110	220
Da 16 a meno di 21 kg	Da 8 a meno di 14 anni	110	220
Da 21 a meno di 26 kg	Da 8 a meno di 16 anni	150	300
Da 26 a meno di 31 kg	Da 8 a meno di 18 anni	150	300
Da 31 a meno di 41 kg	Da 8 a meno di 18 anni	185	370

Da 41 a meno di 51 kg	Da 8 a meno di 18 anni	220	440
Da 51 a meno di 61 kg	Da 8 a meno di 18 anni	260	520
Da 61 a meno di 71 kg	Da 8 a meno di 18 anni	300	600
Da 71 a meno di 81 kg	Da 8 a meno di 18 anni	300	600
81 kg o più	Da 10 a meno di 18 anni	300	600

Dosi singole che richiedono combinazioni di più capsule:

- 300 mg: due capsule da 150 mg o quattro capsule da 75 mg
- 260 mg: una capsula da 110 mg più una da 150 mg o una capsula da 110 mg e due da 75 mg
- 220 mg: due capsule da 110 mg
- 185 mg: una capsula da 75 mg più una da 110 mg
- 150 mg: una capsula da 150 mg o due capsule da 75 mg

### **Come prendere Dabigatran etexilato Leon Farma**

Dabigatran etexilato Leon Farma può essere assunto con o senza cibo. La capsula deve essere deglutita intera con un bicchiere d'acqua, per garantire l'arrivo allo stomaco. Non rompere, masticare o svuotare i pellet dalla capsula, poiché ciò potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento.

### **Modifica del trattamento anticoagulante**

Non cambi il suo trattamento anticoagulante senza una specifica indicazione del medico.

### **Se prende più Dabigatran etexilato Leon Farma di quanto deve**

L'assunzione di una quantità eccessiva di questo farmaco aumenta il rischio di sanguinamento. Si rivolga immediatamente al medico se ha assunto un numero eccessivo di capsule. Sono disponibili opzioni di trattamento specifiche.

### **Se dimentica di prendere Dabigatran etexilato Leon Farma**

#### Prevenzione della formazione di coaguli di sangue dopo un intervento di sostituzione del ginocchio o dell'anca

Continui con le dosi giornaliere restanti di Dabigatran etexilato Leon Farma all'ora consueta del giorno successivo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Uso negli adulti: Prevenzione dell'ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo dovuta alla formazione di coaguli di sangue che si sviluppano in seguito a battito cardiaco alterato e trattamento dei coaguli di sangue nelle vene delle gambe e dei polmoni, compresa la prevenzione della riformazione di coaguli di sangue nelle vene delle gambe e dei polmoni.

Uso nei bambini: Trattamento dei coaguli di sangue e prevenzione della riformazione di coaguli di sangue.

La dose dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima della dose successiva.

Se mancano meno di 6 ore alla dose successiva, la dose dimenticata deve essere saltata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se si interrompe il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma**

Assuma Dabigatran etexilato Leon Farma esattamente come prescritto. Non sospenda l'assunzione di questo medicinale senza averne prima parlato con il medico, perché il rischio di sviluppare un coagulo di sangue può essere maggiore se si interrompe il trattamento troppo presto. Contatti il medico se manifesta un'indigestione dopo aver assunto Dabigatran etexilato Leon Farma. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Dabigatran etexilato Leon Farma agisce sulla coagulazione del sangue, pertanto la maggior parte degli effetti indesiderati è legata a segni come lividi o sanguinamenti. Possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi, che costituiscono gli effetti indesiderati più gravi e, indipendentemente dalla loro localizzazione, possono diventare invalidanti, pericolosi per la vita o addirittura portare alla morte. In alcuni casi questi sanguinamenti possono non essere evidenti.

Se manifesta un qualsiasi sanguinamento che non si risolve spontaneamente o se manifesta segni di sanguinamento eccessivo (debolezza eccezionale, stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa o gonfiore inspiegabile) consulti immediatamente il medico. Il medico può decidere di tenerla sotto stretta osservazione o di cambiare il trattamento.

Informi immediatamente il medico se manifesta una reazione allergica grave che causa respirazione difficoltosa o capogiro.

I possibili effetti indesiderati sono elencati di seguito, raggruppati per frequenza con cui si manifestano.

#### Prevenzione della formazione di coaguli di sangue dopo un intervento di sostituzione del ginocchio o dell'anca

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Diminuzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza contenuta nei globuli rossi)
- Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Sanguinamento che può verificarsi dal naso, nello stomaco o nell'intestino, da pene/vagina o dalle vie urinarie (compreso il sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso), dalle emorroidi, dal retto, sotto la pelle, in un'articolazione, da una ferita o successivamente ad essa, dopo un intervento chirurgico.
- Formazione di ematomi o lividura che si verifica dopo un intervento chirurgico.
- Presenza di sangue nelle feci rilevata da un esame di laboratorio
- Diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue
- Diminuzione della percentuale di cellule del sangue
- Reazione allergica
- Vomito
- Frequenti movimenti intestinali con feci sciolte o liquide
- Sensazione di malessere
- Secrezione della ferita (essudazione di liquido che fuoriesce dalla ferita chirurgica)
- Aumento degli enzimi epatici
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, causato da problemi del fegato o del sangue.

**Raro** (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Sanguinamento
- Sanguinamento che può verificarsi nel cervello, da un'incisione chirurgica, dal sito di iniezione o dal sito di inserimento di un catetere in una vena.
- Secrezione macchiata di sangue dal sito di inserimento di un catetere in una vena
- Tosse con sangue o espettorato macchiato di sangue
- Diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- Diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue dopo un'operazione.

- Reazione allergica grave che provoca respirazione difficoltosa o capogiro
- Reazione allergica grave che provoca gonfiore del viso o della gola
- Eruzione cutanea notevole, caratterizzata da protuberanze color rosso scuro, rigonfie e pruriginose, causate da una reazione allergica.
- Improvvisa alterazione della pelle che ne modifica il colore e l'aspetto
- Prurito
- Ulcera dello stomaco o dell'intestino (compresa ulcera dell'esofago)
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reflusso di succo gastrico nell'esofago
- Mal di pancia o mal di stomaco
- Indigestione
- Difficoltà di deglutizione
- Fluido che fuoriesce da una ferita
- Fluido che fuoriesce da una ferita dopo un'operazione

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Difficoltà di respirazione o respiro sibilante
- Diminuzione del numero o addirittura assenza di globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Perdita di capelli

Prevenzione dell'ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo a causa della formazione di coaguli di sangue che si sviluppano in seguito a battito cardiaco alterato.

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Sanguinamento che può verificarsi dal naso, nello stomaco o nell'intestino, da pene/vagina o dalle vie urinarie (compreso il sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso) o sotto la pelle.
- Diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue
- Mal di pancia o mal di stomaco
- Indigestione
- Frequenti movimenti intestinali con feci sciolte o liquide
- Sensazione di malessere

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Sanguinamento
- Sanguinamento che può verificarsi dalle emorroidi, del retto o nel cervello.
- Formazione di ematoma
- Tosse con sangue o espettorato macchiato di sangue
- Diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- Diminuzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza contenuta nei globuli rossi)
- Reazione allergica
- Improvvisa alterazione della pelle che ne modifica il colore e l'aspetto
- Prurito
- Ulcera dello stomaco o dell'intestino (compresa ulcera dell'esofago)
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reflusso di succo gastrico nell'esofago
- Vomito
- Difficoltà di deglutizione
- Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato

**Raro** (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Sanguinamento che può verificarsi in un'articolazione, da un'incisione chirurgica, da una ferita, dal sito di iniezione o dal sito di inserimento del catetere in una vena.
- Reazione allergica grave che provoca respirazione difficoltosa o capogiro
- Reazione allergica grave che provoca gonfiore del viso o della gola
- Eruzione cutanea notevole, caratterizzata da protuberanze color rosso scuro, rigonfie e pruriginose, causate da una reazione allergica.
- Diminuzione della percentuale di cellule del sangue.
- Aumento degli enzimi del fegato
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, causato da problemi del fegato o del sangue.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Difficoltà di respirazione o respiro sibilante
- Diminuzione del numero o addirittura assenza di globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Perdita di capelli

In uno studio clinico, la percentuale di attacchi cardiaci con Dabigatran etexilato Leon Farma è stata superiore a quella con warfarin. L'incidenza complessiva è stata bassa.

Trattamento dei coaguli di sangue nelle vene delle gambe e dei polmoni, compresa la prevenzione della riformazione di coaguli di sangue nelle vene delle gambe e/o dei polmoni.

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Sanguinamento che può verificarsi dal naso, nello stomaco o nell'intestino, nel retto, da pene/vagina o dalle vie urinarie (compreso il sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso) o sotto la pelle.
- Indigestione

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Sanguinamento
- Sanguinamento che può verificarsi in un'articolazione o a causa di una ferita.
- Sanguinamento che può verificarsi dalle emorroidi
- Diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue
- Formazione di ematoma
- Tosse con sangue o espettorato macchiato di sangue
- Reazione allergica
- Improvvisa alterazione della pelle che ne modificare il colore e l'aspetto
- Prurito
- Ulcera dello stomaco o dell'intestino (compresa ulcera dell'esofago)
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reflusso di succo gastrico nell'esofago
- Sensazione di malessere
- Vomito
- Mal di pancia o mal di stomaco
- Frequenti movimenti intestinali con feci sciolte o liquide
- Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato
- Aumento degli enzimi del fegato

**Raro** (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Sanguinamento che può verificarsi da un'incisione chirurgica, dal sito di iniezione o dal sito di inserimento del catetere in una vena o dal cervello.
- Diminuzione del numero di piastrine nel sangue

- Reazione allergica grave che provoca respirazione difficoltosa o capogiro
- Reazione allergica grave che provoca gonfiore del viso o della gola
- Eruzione cutanea notevole, caratterizzata da protuberanze color rosso scuro, rigonfie e pruriginose, causate da una reazione allergica.
- Difficoltà di deglutizione

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Difficoltà di respirazione o respiro sibilante
- Diminuzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza contenuta nei globuli rossi)
- Diminuzione della percentuale di cellule del sangue
- Diminuzione del numero o addirittura assenza di globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, causato da problemi del fegato o del sangue.
- Perdita di capelli

Nel programma di studio, la percentuale di attacchi cardiaci con Dabigatran etexilato Leon Farma è stata superiore a quella con warfarin. L'incidenza complessiva è stata bassa. Nei pazienti trattati con dabigatran non è stato osservato alcuno squilibrio dell'incidenza di attacchi cardiaci rispetto ai pazienti trattati con placebo.

#### Trattamento dei coaguli di sangue e prevenzione della formazione di nuovi coaguli di sangue nei bambini

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue
- Diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- Eruzione cutanea notevole, caratterizzata da protuberanze color rosso scuro, rigonfie e pruriginose, causate da una reazione allergica.
- Improvvisa alterazione della pelle, che ne modifica il colore e l'aspetto.
- Formazione di un ematoma
- Sanguinamento dal naso
- Riflusso del succo gastrico nell'esofago
- Vomito
- Sensazione di malessere
- Frequenti movimenti intestinali con feci sciolte o liquide
- Indigestione
- Perdita di capelli
- Aumento degli enzimi del fegato

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Diminuzione del numero di globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Sanguinamento che può verificarsi nello stomaco o nell'intestino, dal cervello, dal retto, da pene/vagina o dalle vie urinarie (compreso il sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso), o sotto la pelle
- Diminuzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza contenuta nei globuli rossi)
- Diminuzione della percentuale di cellule del sangue
- Prurito
- Tosse con sangue o espettorato macchiato di sangue
- Mal di pancia o mal di stomaco
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reazione allergica
- Difficoltà di deglutizione

- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, causato da problemi del fegato o del sangue.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Assenza di globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Reazione allergica grave che provoca respirazione difficoltosa o capogiro.
- Reazione allergica grave che provoca gonfiore del viso o della gola
- Difficoltà di respirazione o respiro sibilante
- Sanguinamento
- Sanguinamento che può verificarsi in un'articolazione o a causa di una ferita, di un'incisione chirurgica, dal sito di iniezione o dal sito di inserimento del catetere in una vena
- Sanguinamento che può verificarsi dalle emorroidi
- Ulcera dello stomaco o dell'intestino (compresa ulcera dell'esofago)
- Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato

### **Segnalazione degli effetti collaterali**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Dabigatran etexilato Leon Farma**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza, che è riportata sulla confezione o sul blister dopo la dicitura "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Per la confezione in blister: Non conservare a temperatura superiore a 30° C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Dabigatran etexilato Leon Farma**

- Il principio attivo è dabigatran etexilato. Ogni capsula rigida contiene 110 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).
- Gli altri componenti sono acido tartarico, idrossipropilcellulosa, talco e ipromellosa.
- L'involucro della capsula contiene carminio d'indaco (E132), cloruro di potassio, carragenina, biossido di titanio (E171) e ipromellosa.

### **Descrizione dell'aspetto di Dabigatran etexilato Leon Farma e contenuto della confezione**

Dabigatran etexilato Leon Farma 110 mg sono capsule (circa 19 mm) con testa e corpo di colore azzurro, opaco, riempite con pellet di colore da biancastro a giallastro.

Dabigatran etexilato Leon Farma è disponibile in confezioni contenenti 10, 30, 60 o 180 capsule rigide in blister di alluminio-alluminio.

Dabigatran etexilato Leon Farma è disponibile in confezioni contenenti 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 o 180 x 1 capsule rigide in blister in alluminio perforati, divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, Nº 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
SPAGNA

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**Belgio/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

**Lussemburgo/Lussemburgo**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Belgique/Belgien)

**Repubblica Ceca**

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

**Danimarca**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Malta**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Germania**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Paesi Bassi**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Eesti**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Österreich**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Spagna**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Polska**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Francia**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Portogallo**

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

**Irlanda**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ísola**

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

**Lettonia**

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

**Slovenia**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Repubblica Slovacca**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Suomi/Finlandia**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Regno Unito (Irlanda del Nord)**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato** ~~Febbraio 2024~~

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

## Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

### Dabigatran etexilato Leon Farma 150 mg capsule rigide dabigatran etexilato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Dabigatran etexilato Leon Farma e a cosa serve
2. Cosa è deve sapere prima di prendere Dabigatran etexilato Leon Farma
3. Come prendere Dabigatran etexilato Leon Farma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dabigatran etexilato Leon Farma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Dabigatran etexilato Leon Farma e a cosa serve

Dabigatran etexilato Leon Farma contiene il principio attivo dabigatran etexilato e appartiene a un gruppo di farmaci chiamati anticoagulanti. Agisce bloccando l'azione di una sostanza presente nell'organismo coinvolta nella formazione di coaguli di sangue.

Dabigatran etexilato Leon Farma è utilizzato negli adulti per:

- prevenire coaguli di sangue nel cervello (ictus) e in altri vasi sanguigni del corpo se presenta un tipo di alterazione del ritmo cardiaco chiamata fibrillazione atriale non valvolare e almeno un altro fattore di rischio.
- trattare i coaguli di sangue nelle vene delle gambe e dei polmoni e prevenire che i coaguli di sangue si riformino nelle vene delle gambe e dei polmoni.

Dabigatran etexilato Leon Farma è utilizzato nei bambini per:

- trattare i coaguli di sangue e prevenire la formazione di nuovi coaguli di sangue.

#### 2. Cosa è deve sapere prima di prendere Dabigatran etexilato Leon Farma

##### Non prenda Dabigatran etexilato Leon Farma

- se è allergico a dabigatran etexilato o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nella sezione 6).
- se la funzionalità renale è gravemente ridotta.
- se ha un sanguinamento in corso.
- se ha lesioni a un organo del corpo che aumentano il rischio di grave sanguinamento (ad esempio, ulcera gastrica, lesioni o sanguinamenti al cervello, interventi chirurgici recenti al cervello o agli occhi).

- se ha una maggiore tendenza al sanguinamento. Questa può essere congenita, dovuta a causa sconosciuta o dovuta ad altri medicinali.
- se sta assumendo medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue (ad esempio warfarin, rivaroxaban, apixaban o eparina), tranne in caso di passaggio da un trattamento anticoagulante ad un altro, quando è applicato un catetere venoso od arterioso attraverso cui viene somministrata eparina per mantenerlo aperto o quando il battito del suo cuore viene riportato alla normalità con una procedura chiamata ablazione transcatetere per fibrillazione atriale.
- se la funzionalità del fegato è gravemente ridotta o se ha una malattia del fegato che può causare la morte.
- se sta assumendo ketoconazolo o itraconazolo per via orale, medicinali per il trattamento delle infezioni fungine.
- se sta assumendo ciclosporina per via orale, un medicinale per prevenire il rigetto dopo un trapianto d'organo.
- se sta assumendo dronedarone, un medicinale utilizzato per il trattamento delle anomalie del battito cardiaco.
- se sta assumendo un prodotto combinato a base di glecaprevir e pibrentasvir, un medicinale antivirale utilizzato per il trattamento dell'epatite C
- se le è stata impiantata o una valvola cardiaca artificiale che richiede una fluidificazione permanente del sangue.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Dabigatran etexilato Leon Farma. Può anche aver bisogno di rivolgersi al medico durante il trattamento con questo medicinale se manifesta sintomi o se deve essere sottoposto ad un intervento chirurgico.

**Informi il medico** se soffre o ha sofferto di qualsiasi condizione medica o malattia, in particolare di quelle incluse nel seguente elenco:

- se presenta un aumentato rischio di sanguinamento, come:
  - se ha avuto un recente sanguinamento.
  - se è stato effettuato un prelievo chirurgico di tessuto (biopsia) nell'ultimo mese.
  - se ha subito un infortunio grave (ad esempio una frattura ossea, un trauma cranico o un qualsiasi infortunio che abbia richiesto un intervento chirurgico).
  - se soffre di un'infezione dell'esofago o dello stomaco.
  - se ha problemi di reflusso dei succhi gastrici nell'esofago.
  - se sta assumendo medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento. Vedere il paragrafo 'Altri medicinali e Dabigatran etexilato Leon Farma' di seguito.
  - se sta assumendo medicinali antinfiammatori come diclofenac, ibuprofene, piroxicam.
  - se soffre di un'infezione del cuore (endocardite batterica).
  - se sa di avere una ridotta funzionalità renale o se soffre di disidratazione (i sintomi comprendono la sensazione di sete e l'emissione di quantità ridotte di urina di colore scuro (concentrata)/schiumosa).
  - se ha più di 75 anni.
  - se è un paziente adulto e pesa 50 kg o meno.
  - solo per l'uso nei bambini: se il bambino ha un'infezione intorno o all'interno del cervello.
- se ha avuto un attacco cardiaco o se le sono state diagnosticate condizioni che aumentano il rischio di sviluppare un attacco cardiaco.
- se soffre di una malattia del fegato associata ad alterazioni degli esami del sangue. In questo caso l'uso di questo medicinale non è raccomandato.

### **Faccia particolare attenzione con Dabigatran etexilato Leon Farma**

- se deve sottoporsi a un'operazione:  
In questo caso, Dabigatran etexilato Leon Farma dovrà essere sospeso temporaneamente a causa di un aumento del rischio di sanguinamento durante e subito dopo l'operazione. È molto importante assumere Dabigatran etexilato Leon Farma prima e dopo l'intervento esattamente negli orari indicati dal medico.
- se un intervento prevede la presenza di un catetere o un'iniezione nella colonna vertebrale (ad esempio, per l'anestesia epidurale o spinale o per la riduzione del dolore):
  - è molto importante assumere Dabigatran etexilato Leon Farma prima e dopo l'intervento esattamente negli orari indicati dal medico.
  - informi immediatamente il medico se presenta intorpidimento o debolezza alle gambe o problemi all'intestino o alla vescica dopo la fine dell'anestesia, perché è necessaria un'assistenza urgente.
- se cade o si ferisce durante il trattamento, soprattutto se prende un colpo alla testa. Chiami con urgenza il medico. Potrebbe essere necessario un controllo medico, in quanto può essere esposto ad un aumentato rischio di sanguinamento.
- se sa di avere una malattia chiamata sindrome antifosfolipidica (un disturbo del sistema immunitario che provoca un aumento del rischio di coaguli di sangue), informare il medico che deciderà se è necessario modificare il trattamento.

### **Altri medicinali e Dabigatran etexilato Leon Farma**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. **In particolare, deve informare il medico prima di assumere Dabigatran etexilato Leon Farma se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati di seguito:**

- Medicinali che riducono la coagulazione del sangue (ad es. warfarin, fenprocumone, acenocumarolo, eparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acido acetilsalicilico)
- Medicinali per il trattamento delle infezioni fungine (ad es. ketoconazolo, itraconazolo), a meno che non siano applicati solo sulla pelle
- Medicinali per il trattamento del battito cardiaco alterato (ad es. amiodarone, dronedarone, chinidina, verapamil). Se sta assumendo medicinali contenenti verapamil, il medico può dirle di usare una dose ridotta di Dabigatran etexilato Leon Farma a seconda della condizione per cui le è stato prescritto. Vedere anche paragrafo 3.
- Medicinali per prevenire episodi di rigetto dopo il trapianto d'organo (ad es. tacrolimus, ciclosporina)
- L'associazione di glecaprevir e pibrentasvir (un medicinale antivirale utilizzato per il trattamento dell'epatite C)
- Medicinali antinfiammatori e antidolorifici (ad es. acido acetilsalicilico, ibuprofene, diclofenac)
- Erba di San Giovanni, un medicinale di origine vegetale per il trattamento della depressione
- Medicinali antidepressivi chiamati inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina
- Rifampicina o claritromicina (due antibiotici)
- Medicinali antivirali per la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (ad es. ritonavir)
- Alcuni medicinali per il trattamento dell'epilessia (ad es. carbamazepina, fenitoina)

### **Gravidanza e allattamento**

Gli effetti di Dabigatran etexilato Leon Farma sulla gravidanza e sul feto non sono noti. Non deve assumere questo medicinale è in gravidanza, a meno che il medico non le comunichi che è sicuro farlo. Se è una donna in età fertile, deve evitare la gravidanza durante il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma.

Non deve allattare durante il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma.

## Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dabigatran etexilato Leon Farma non ha effetti noti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

### 3. Come prendere Dabigatran etexilato Leon Farma

Le capsule di Dabigatran etexilato Leon Farma possono essere utilizzate negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 8 anni che siano in grado di deglutire le capsule intere. Esistono altre forme di dosaggio adatte all'età per il trattamento dei bambini di età inferiore a 8 anni:

- Altre forme farmaceutiche possono essere più appropriate per la somministrazione a questa popolazione, come i granuli rivestiti che possono essere utilizzati nei bambini di età inferiore ai 12 anni non appena il bambino è in grado di deglutire alimenti morbidi.
- Le altre forme farmaceutiche, come la polvere e il solvente per soluzione orale, devono essere utilizzate solo nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

#### **Prenda Dabigatran etexilato Leon Farma come raccomandato per le seguenti condizioni:**

Prevenzione dell'ostruzione di vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo dovuta alla formazione di coaguli di sangue che si sviluppano in seguito a battito cardiaco alterato e trattamento di coaguli di sangue nelle vene delle gambe e dei polmoni, compresa la prevenzione della riformazione di coaguli di sangue nelle vene delle gambe e dei polmoni

La dose raccomandata è di 300 mg assunti come una **capsula da 150 mg due volte al giorno**.

Se ha **80 anni o più**, la dose raccomandata è di 220 mg assunti come **una capsula da 110 mg due volte al giorno**.

Se sta assumendo **medicinali contenenti verapamil**, deve essere trattato con una dose ridotta di Dabigatran etexilato Leon Farma, pari a 220 mg assunti come **una capsula da 110 mg due volte al giorno**, perché il rischio di sanguinamento può aumentare.

Se è **potenzialmente esposto ad un maggior rischio di sanguinamento**, il medico può decidere di prescrivere una dose di 220 mg assunti come **una capsula da 110 mg due volte al giorno**.

Può continuare ad assumere questo medicinale se il suo battito del suo cuore deve essere riportato alla normalità con una procedura chiamata cardioversione o con una procedura chiamata ablazione transcatetere per fibrillazione atriale. Assuma Dabigatran etexilato Leon Farma secondo le istruzioni del medico.

Se le è stato inserito un dispositivo medico (stent) in un vaso sanguigno per mantenerlo aperto in una procedura chiamata intervento coronarico percutaneo con stent, può essere trattato con Dabigatran etexilato Leon Farma dopo che il medico avrà determinato che è stato raggiunto il normale controllo della coagulazione del sangue. Assuma Dabigatran etexilato Leon Farma secondo le istruzioni del medico.

Trattamento dei coaguli di sangue e prevenzione della formazione di nuovi coaguli di sanguenei bambini

Dabigatran etexilato Leon Farma deve essere assunto due volte al giorno, una dose al mattino e una alla sera, approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. L'intervallo di somministrazione deve avvicinarsi il più possibile alle 12 ore.

La dose raccomandata dipende dal peso e dall'età del paziente. Il medico determinerà la dose corretta. Il medico potrà aggiustare la dose con nel corso del trattamento. Continui a usare tutti gli altri medicinali, a meno che il medico non vi dica di interromperne qualcuno.

La Tabella 1 mostra le dosi singole e giornaliere totali di Dabigatran etexilato Leon Farma in milligrammi (mg). Le dosi dipendono dal peso in chilogrammi (kg) e dall'età in anni del paziente.

**Tabella 1: Tabella di dosaggio per Dabigatran etexilato Leon Farma capsule.**

Combinazioni peso/età		Dose singola in mg	Dose giornaliera totale in mg
Peso in kg	Età in anni		
Da 11 a meno di 13 kg	Da 8 a meno di 9 anni	75	150
Da 13 a meno di 16 kg	Da 8 a meno di 11 anni	110	220
Da 16 a meno di 21 kg	Da 8 a meno di 14 anni	110	220
Da 21 a meno di 26 kg	Da 8 a meno di 16 anni	150	300
Da 26 a meno di 31 kg	Da 8 a meno di 18 anni	150	300
Da 31 a meno di 41 kg	Da 8 a meno di 18 anni	185	370
Da 41 a meno di 51 kg	Da 8 a meno di 18 anni	220	440
Da 51 a meno di 61 kg	Da 8 a meno di 18 anni	260	520
Da 61 a meno di 71 kg	Da 8 a meno di 18 anni	300	600
Da 71 a meno di 81 kg	Da 8 a meno di 18 anni	300	600
81 kg o più	Da 10 a meno di 18 anni	300	600

Dosi singole che richiedono combinazioni di più capsule:

300 mg: due capsule da 150 mg o  
quattro capsule da 75 mg

260 mg: una capsula da 110 mg più una da 150 mg o  
una capsula da 110 mg e due da 75 mg

220 mg: due capsule da 110 mg

185 mg: una capsula da 75 mg più una da 110 mg

150 mg: una capsula da 150 mg o  
due capsule da 75 mg

### **Come prendere Dabigatran etexilato Leon Farma**

Dabigatran etexilato Leon Farma può essere assunto con o senza cibo. La capsula deve essere deglutita intera con un bicchiere d'acqua, per garantire l'arrivo allo stomaco. Non rompere, masticare o svuotare i pellet dalla capsula per non aumentare il rischio di sanguinamento.

### **Modifica del trattamento anticoagulante**

Non cambi il suo trattamento anticoagulante senza una specifica indicazione del medico.

### **Se prende più Dabigatran etexilato Leon Farma di quanto deve**

L'assunzione di una quantità eccessiva di questo farmaco aumenta il rischio di sanguinamento. Si rivolga immediatamente al medico se ha assunto un numero eccessivo di capsule. Sono disponibili opzioni di trattamento specifiche.

## **Se dimentica di assumere Dabigatran etexilato Leon Farma**

La dose dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima della dose successiva.

Se mancano meno di 6 ore alla dose successiva, la dose dimenticata deve essere saltata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

## **Se si interrompe il trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma**

Assuma Dabigatran etexilato Leon Farma esattamente come prescritto. Non sospenda l'assunzione di questo medicinale senza averne prima parlato con il medico, perché il rischio di sviluppare un coagulo di sangue può essere maggiore se si interrompe il trattamento troppo presto. Contatti il medico se manifesta un'indigestione dopo aver assunto Dabigatran etexilato Leon Farma.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Dabigatran etexilato Leon Farma agisce sulla coagulazione del sangue, pertanto la maggior parte degli effetti indesiderati è legata a segni come lividi o sanguinamenti. Possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi, che costituiscono gli effetti indesiderati più gravi e, indipendentemente dalla loro localizzazione, possono diventare invalidanti, pericolosi per la vita o addirittura portare alla morte. In alcuni casi questi sanguinamenti possono non essere evidenti.

Se manifesta un qualsiasi sanguinamento che non si risolve spontaneamente o se manifesta segni di sanguinamento eccessivo (debolezza eccezionale, stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa o gonfiore inspiegabile) consulti immediatamente il medico. Il medico può decidere di tenerla sotto stretta osservazione o di cambiare il trattamento.

Informi immediatamente il medico se manifesta una reazione allergica grave che causa respirazione difficoltosa o capogiro.

I possibili effetti indesiderati sono elencati di seguito, raggruppati per frequenza con cui si manifestano.

Prevenzione dell'ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo a causa della formazione di coaguli di sangue che si sviluppano in seguito a battito cardiaco alterato.

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Sanguinamento che può verificarsi dal naso, nello stomaco o nell'intestino, da pene/vagina o dalle vie urinarie (compreso il sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso) o sotto la pelle.
- Diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue
- Mal di pancia o mal di stomaco
- Indigestione
- Frequenti movimenti intestinali con feci sciolte o liquide
- Sensazione di malessere

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Sanguinamento
- Sanguinamento che può verificarsi dalle emorroidi, del retto o nel cervello.
- Formazione di ematoma
- Tosse con sangue o espettorato macchiato di sangue
- Diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- Diminuzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza contenuta nei globuli rossi)
- Reazione allergica

- Improvvisa alterazione della pelle che ne modifica il colore e l'aspetto
- Prurito
- Ulcera dello stomaco o dell'intestino (compresa ulcera dell'esofago)
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reflusso di succo gastrico nell'esofago
- Vomito
- Difficoltà di deglutizione
- Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato

**Raro** (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Sanguinamento che può verificarsi in un'articolazione, da un'incisione chirurgica, da una ferita, dal sito di iniezione o dal sito di inserimento del catetere in una vena.
- Reazione allergica grave che provoca respirazione difficoltosa o capogiro
- Reazione allergica grave che provoca gonfiore del viso o della gola
- Eruzione cutanea notevole, caratterizzata da protuberanze color rosso scuro, rigonfie e pruriginose, causate da una reazione allergica.
- Diminuzione della percentuale di cellule del sangue
- Aumento degli enzimi del fegato
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, causato da problemi del fegato o del sangue.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Difficoltà di respirazione o respiro sibilante
- Diminuzione del numero o addirittura assenza di globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Perdita di capelli

In uno studio clinico, la percentuale di attacchi cardiaci con Dabigatran etexilato Leon Farma è stata superiore a quella con warfarin. L'incidenza complessiva è stata bassa.

Trattamento dei coaguli di sangue nelle vene delle gambe e dei polmoni, compresa la prevenzione della riformazione di coaguli di sangue nelle vene delle gambe e/o dei polmoni.

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Sanguinamento che può verificarsi dal naso, nello stomaco o nell'intestino, nel retto, da pene/vagina o dalle vie urinarie (compreso il sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso) o sotto la pelle.
- Indigestione

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Sanguinamento
- Sanguinamento che può verificarsi in un'articolazione o a causa di una ferita.
- Sanguinamento che può verificarsi dalle emorroidi
- Diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue
- Formazione di ematoma
- Tosse con sangue o espettorato macchiato di sangue
- Reazione allergica
- Improvvisa alterazione della pelle che ne modifica il colore e l'aspetto
- Prurito
- Ulcera dello stomaco o dell'intestino (compresa ulcera dell'esofago)
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reflusso di succo gastrico nell'esofago
- Sensazione di malessere
- Vomito
- Mal di pancia o mal di stomaco
- Frequenti movimenti intestinali con feci sciolte o liquide

- Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato
- Aumento degli enzimi del fegato

**Raro** (può colpire fino a 1 persona su 1.000):

- Sanguinamento che può verificarsi da un'incisione chirurgica, dal sito di iniezione o dal sito di inserimento del catetere in una vena o dal cervello.
- Diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- Reazione allergica grave che provoca respirazione difficoltosa o capogiro
- Reazione allergica grave che provoca gonfiore del viso o della gola
- Eruzione cutanea notevole, caratterizzata da protuberanze color rosso scuro, rigonfie e pruriginose, causate da una reazione allergica.
- Difficoltà di deglutizione

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Difficoltà di respirazione o respiro sibilante
- Diminuzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza contenuta nei globuli rossi)
- Diminuzione della percentuale di cellule del sangue
- Diminuzione del numero o addirittura assenza di globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, causato da problemi del fegato o del sangue.
- Perdita di capelli

Nel programma di studio, la percentuale di attacchi cardiaci con Dabigatran etexilato Leon Farma è stata superiore a quella con warfarin. L'incidenza complessiva è stata bassa. Nei pazienti trattati con dabigatran non è stato osservato alcuno squilibrio dell'incidenza di attacchi cardiaci rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Trattamento dei coaguli di sangue e prevenzione della formazione di nuovi coaguli di sangue nei bambini

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Diminuzione del numero di globuli rossi nel sangue
- Diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- Eruzione cutanea notevole, caratterizzata da protuberanze color rosso scuro, rigonfie e pruriginose, causate da una reazione allergica.
- Improvvisa alterazione della pelle che ne modifica il colore e l'aspetto.
- Formazione di un ematoma
- Sanguinamento dal naso
- Reflusso di succo gastrico nell'esofago
- Vomito
- Sensazione di malessere
- Frequenti movimenti intestinali con feci sciolte o liquide
- Indigestione
- Perdita di capelli
- Aumento degli enzimi del fegato

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Diminuzione del numero dei globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Sanguinamento che può verificarsi nello stomaco o nell'intestino, dal cervello, dal retto, da pene/vagina o dalle vie urinarie (compreso il sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso), o sotto la pelle
- Diminuzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza contenuta nei globuli rossi)
- Diminuzione della percentuale di cellule del sangue
- Prurito
- Tosse con sangue o espettorato macchiato di sangue

- Mal di pancia o mal di stomaco
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reazione allergica
- Difficoltà di deglutizione
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, causato da problemi del fegato o del sangue.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Assenza di globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni)
- Reazione allergica grave che provoca respirazione difficoltosa o capogiro.
- Reazione allergica grave che provoca gonfiore del viso o della gola
- Difficoltà di respirazione o respiro sibilante
- Sanguinamento
- Sanguinamento che può verificarsi in un'articolazione o a causa di una ferita, di un'incisione chirurgica, dal sito di iniezione o dal sito di inserimento del catetere in una vena
- Sanguinamento che può verificarsi dalle emorroidi
- Ulcera dello stomaco o dell'intestino (compresa ulcera dell'esofago)
- Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato

### **Segnalazione degli effetti collaterali**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti collaterali

direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderato può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Dabigatran etexilato Leon Farma**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza, che è riportata sulla confezione o sul blister dopo la dicitura "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Per la confezione in blister: Non conservare a temperatura superiore a 30° C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Dabigatran etexilato Leon Farma**

- Il principio attivo è dabigatran etexilato. Ogni capsula rigida contiene 150 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).
- Gli altri componenti sono acido tartarico, idrossipropilcellulosa, talco e ipromellosa.
- L'involucro della capsula contiene carminio d'indaco (E132), cloruro di potassio, carragenina, biossido di titanio (E171) e ipromellosa.

### **Descrizione dell'aspetto di Dabigatran etexilato Leon Farma e contenuto della confezione**

Dabigatran etexilato Leon Farma 150 mg sono capsule (circa 22 mm) con cappuccio di colore azzurro, opaco e corpo di colore bianco, opaco, riempite con pellet di colore da biancastro a giallastro.

Dabigatran etexilato Leon Farma è disponibile in confezioni contenenti 30, 60 o 180 capsule rigide in blister di alluminio-alluminio.

Dabigatran etexilato Leon Farma è disponibile in confezioni contenenti 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 o 180 x 1 capsule rigide in blister in alluminio perforati, divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
SPAGNA

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**Belgio/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

**Lussemburgo/Lussemburgo**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Belgique/Belgien)

**Repubblica Ceca**

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

**Danimarca**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Malta**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Germania**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Paesi Bassi**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Eesti**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Österreich**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Spagna**

Laboratorios León Farma S.A

**Polska**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Francia**

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

**Irlanda**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ísola**

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

**Lettonia**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tél/Tel: +46 40 122131

**Portogallo**

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

**Slovenia**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Repubblica Slovacca**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Suomi/Finlandia**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB

Tél/Tel: +46 40 122131

**Regno Unito (Irlanda del Nord)**

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato** ~~Febbraio 2024~~

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

## **SCHEDA DI ALLERTA PER IL PAZIENTE**

Dabigatran etexilato Leon Farma 75 mg capsule rigide

Dabigatran etexilato Leon Farma 110 mg capsule rigide

Dabigatran etexilato Leon Farma 150 mg capsule rigide

- Questa scheda deve essere sempre con lei o con chi assiste il paziente.
- Si assicurari di utilizzare la versione più recente

### **Gentile paziente / Chi assiste un paziente pediatrico,**

Il medico le ha prescritto/ha prescritto al bambino un trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma. Per utilizzare Dabigatran etexilato Leon Farma in modo sicuro, tenga conto delle importanti informazioni contenute nel foglietto illustrativo.

Poiché la presente scheda di allerta paziente contiene importanti informazioni in merito al suo trattamento/al trattamento del bambino, questa scheda deve essere sempre con lei/il bambino per informare gli operatori sanitari del trattamento con Dabigatran etexilato Leon Farma.

### **Dabigatran etexilato Leon Farma Informazioni per il paziente/per chi assiste un paziente pediatrico**

Informazioni sul suo trattamento o su quello del bambino

- Dabigatran etexilato Leon Farma fluidifica il sangue. Viene utilizzato per trattare i coaguli di sangue esistenti o per prevenire la formazione di coaguli di sangue pericolosi.
- Quando assume Dabigatran etexilato Leon Farma segua le istruzioni del medico/medico del bambino. Non salti mai una dose o non sospenda l'assunzione di Dabigatran etexilato Leon Farma senza averne parlato con il medico/il medico del bambino.
- Informi il medico/il medico del bambino in merito a tutti i medicinali che lei/il bambino sta assumendo.
- Prima di qualunque intervento chirurgico o di procedure invasive informi il medico/il medico del bambino in merito all'assunzione di Dabigatran etexilato Leon Farma.
- Le capsule di Dabigatran etexilato Leon Farma possono essere assunte con o senza cibo. La capsula deve essere deglutita intera con un bicchiere d'acqua. La capsula non deve essere rotta o masticata e i pellet non devono essere svuotati dalla capsula.

Quando rivolgersi al medico

- L'assunzione di Dabigatran etexilato Leon Farma può aumentare il rischio di sanguinamento. Si rivolga immediatamente al medico/medico del bambino se lei/il bambino manifesta uno qualunque dei possibili segni e sintomi di sanguinamento seguenti: gonfiore, fastidio, dolore inusuale o mal di testa, capogiro, pallore, debolezza, lividi inusuali, epistassi (sanguinamento dal naso), sanguinamento dalle gengive, tagli che sanguinano insolitamente a lungo, flusso mestruale anomalo o sanguinamento vaginale, sangue nelle urine che possono essere rosa o marrone, feci rosse/nere, tosse con sangue, vomito con sangue o materiale simile al fondo di caffè.
- In caso di caduta o ferite, soprattutto se si prende un colpo alla testa, consulti urgentemente il medico.
- Non interrompa l'assunzione di Dabigatran etexilato Leon Farma senza averne parlato con il medico/il medico del bambino, se lei/il bambino avverte bruciore di stomaco, nausea, vomito, fastidio allo stomaco, gonfiore o dolore all'addome superiore.

### **Dabigatran etexilato Leon Farma Informazioni per gli operatori sanitari**

- Dabigatran etexilato Leon Farma è un anticoagulante orale (inibitore diretto della trombina).
- Può essere necessario interrompere Dabigatran etexilato Leon Farma prima di un intervento chirurgico o di altre procedure invasive.

- In caso di sanguinamento maggiore, l'assunzione di Dabigatran etexilato Leon Farma deve essere interrotta immediatamente.
- Per i pazienti adulti è disponibile un agente neutralizzante specifico (idarucizumab). L'efficacia e la sicurezza dell'agente neutralizzante specifico idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici.
- Per dettagli e suggerimenti su come neutralizzare l'effetto anticoagulante di Dabigatran etexilato Leon Farma si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Dabigatran etexilato Leon Farma e di idarucizumab.
- Dabigatran etexilato Leon Farma viene eliminato principalmente dai reni; deve essere mantenuta un'adeguata diuresi. Dabigatran etexilato Leon Farma è dializzabile.

**Compili questa sezione o chieda al medico/al medico del bambino di farlo.**

### **Informazioni sul paziente**

\_\_\_\_\_  
Nome del paziente

\_\_\_\_\_  
Data di nascita

\_\_\_\_\_  
Indicazione per cui è utilizzato l'anticoagulazione

\_\_\_\_\_  
Dose di Dabigatran etexilato Leon Farma