

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate/Stada 110 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 126,83 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (ως μεθανοσουλφονική) που ισοδυναμεί με 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Υπόλευκα προς κιτρινωπά σφαιρίδια που περιέχονται σε σκληρά καψάκια μπλε χρώματος και μεγέθους 1 (περίπου 19,4 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση \geq II), υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη.

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

Θεραπεία των ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών.

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα καψάκια Dabigatran etexilate/Stada μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών ή μεγαλύτερους οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα.

Υπάρχουν άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών κάτω από 8 ετών.

Κατά την αλλαγή μεταξύ των σκευασμάτων, η συνταγογραφημένη δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αλλάξει. Η δόση που αναφέρεται στον αντίστοιχο δοσολογικό πίνακα ενός σκευάσματος πρέπει να συνταγογραφείται με βάση το βάρος και την ηλικία του παιδιού.

Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

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

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

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

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

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

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

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) πριν από την έναρξη της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη για να αποκλειστούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή CrCL < 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να εκτιμάται όταν υπάρχει υποψία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, και σε περίπτωση συγχορήγησης ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

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

Παράλειψη δόσης

Συνιστάται η συνέχιση με τις εναπομένουσες ημερήσιες δόσεις της ετεξλικής δαβιγατράνης την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας.

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

Διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης

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

Αλλαγή

Αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

Συνιστάται να αναμένετε 24 ώρες μετά την τελευταία δόση προτού αλλάξετε αγωγή από ετεξλική δαβιγατράνη σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξλική δαβιγατράνη:

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν από το χρονικό σημείο στο οποίο θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή στο χρονικό σημείο της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

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

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

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

Ηλικιωμένοι

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

Σωματικό βάρος

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

Φύλο

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

Οι συνιστώμενες δόσεις της ετεξλικής δαβιγατράνης στις ενδείξεις SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία για SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ

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

Για την ΕΒΦΘ/ΠΕ η σύσταση για τη χρήση 220 mg ετεξλικής δαβιγατράνης λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα βασίζεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις και δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το κλινικό περιβάλλον. Δείτε παρακάτω τις παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2.

Σε περίπτωση δυσανεξίας στη ετεξλική δαβιγατράνη, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να συμβουλευόνται αμέσως τον γιατρό που τους παρακολουθεί ώστε να μεταβούν σε εναλλακτικές αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής που σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή ή για ΕΒΦΘ/ΠΕ.

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

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

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

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

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

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

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια χρήσης της ετεξλικής δαβιγατράνης στις ενδείξεις SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Διάρκεια χρήσης για SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ

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

Παράλειψη δόσης

Μια δόση ετεξλικής δαβιγατράνης που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την από επόμενη προγραμματισμένη δόση. Η χαμένη δόση δεν θα πρέπει να ληφθεί σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 6 ωρών πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

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

Διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης

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

Αλλαγή

Αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξλική δαβιγατράνη:

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν από το χρονικό σημείο στο οποίο θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή στο χρονικό σημείο της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

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

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

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

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

VKA σε ετεξλική δαβιγατράνη:

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

Καρδιομετατροπή (SPAF)

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

Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (SPAF)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα.

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

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

Ασθενείς σε κίνδυνο αιμορραγίας

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2) πρέπει να είναι υπό στενή κλινική παρακολούθηση (αναζήτηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας). Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να αποφασίζεται από τον γιατρό, με βάση την εκτίμηση του πιθανού οφέλους και κινδύνου σε κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. πίνακα 2 παραπάνω). Η διενέργεια μιας δοκιμασίας πήξης (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που προκαλείται από υπερβολική έκθεση στη δαβιγατράνη. Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στη δαβιγατράνη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται μειωμένη δόση των 220 mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα. Όταν εμφανιστεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί.

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

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

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

Μειώσεις της δόσης συνιστώνται για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη (βλ. πίνακα 2 παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση η ετεξιλική δαβιγατράνη και η βεραπαμίλη πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Σωματικό βάρος

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

Φύλο

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

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

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

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

Για συνδυασμούς βάρους και ηλικίας που δεν παρατίθενται στον δοσολογικό πίνακα δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Πίνακας 4: Εφάπαξ και συνολικές ημερήσιες δόσεις ετεξιλικής δαβιγατράνης σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς

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

Εφάπαξ δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων από ένα καψακίων:

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

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

220 mg: δύο καψάκια των 110 mg

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

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

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πριν από την έναρξη της αγωγής, πρέπει να αξιολογείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) με τη χρήση της εξίσωσης Schwartz (η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κρεατινίνης πρέπει να ελεγχθεί από τοπικό εργαστήριο).

Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR < 50 ml/min/1,73 m² αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς με eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία στη δόση που ορίζεται σύμφωνα με τον πίνακα 4.

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

Διάρκεια χρήσης

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

Παράλειψη δόσης

Μια δόση ετεξλικής δαβιγατράνης που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την από επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Εντός χρονικού διαστήματος που είναι μικρότερο των 6 ωρών πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η χαμένη δόση θα πρέπει να παραλείπεται.

Δεν πρέπει να λαμβάνεται ποτέ διπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλείφθηκαν.

Διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης

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

Αλλαγή

Αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξλική δαβιγατράνη:

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν από το χρονικό σημείο στο οποίο θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή στο χρονικό σημείο της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν VKA 3 ημέρες πριν από τη διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης.

Καθώς η ετεξλική δαβιγατράνη μπορεί να επηρεάσει την τιμή Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR), ο INR θα αντανάκλα καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού η ετεξλική δαβιγατράνη έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, οι τιμές INR θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

VKA σε ετεξλική δαβιγατράνη:

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

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

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

Θα πρέπει να δίνονται συστάσεις στους ασθενείς να μην ανοίγουν το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

Για παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 8 ετών ή για μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς οι οποίοι έχουν δυσκολία στην κατάποση ή δεν ξέρουν πώς να καταπίνουν, διατίθενται στην αγορά άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές όπως:

- Τα επικαλυμμένα κοκκία Ετεξλικής Δαβιγατράνης τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή.
- Η Ετεξλική Δαβιγατράνη κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 ml/min) σε ενήλικους ασθενείς
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές.
- Συγχωρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, rivaroxaban, apixaban κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές αφορούν την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2), όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5).
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη θεραπεία με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς της P-gp: συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδαρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

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

Για ενήλικους ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης, διατίθεται ο

ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδارουσιζουμάμπη.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη. Για ενήλικους ασθενείς, το πρόσφατο ολικό αίμα ή το πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, το συμπύκνωμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), τα συμπυκνώματα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων αποτελούν άλλες δυνατές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Σε κλινικές δοκιμές, η ετεξλική δαβιγατράνη συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας. Αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε στους ηλικιωμένους (≥ 75 ετών) για το δοσολογικό σχήμα 150 mg δύο φορές την ημέρα. Περαιτέρω παράγοντες κινδύνου (βλ. επίσης πίνακα 5) περιλαμβάνουν συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Παράγοντες κινδύνου

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

Πίνακας 5: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

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

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

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

Προφυλάξεις και διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας

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

Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

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

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

Στενή κλινική επιτήρηση

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας συνιστάται καθ όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 5 παραπάνω). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν η ετεξλική δαβιγατράνη συγχωρηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς της P-gr) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης

Ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτουν την ετεξλική δαβιγατράνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

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

Χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

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

Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Παρόλο που αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με τη δαβιγατράνη αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στη δαβιγατράνη παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες

πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δοκιμασία διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις του INR. Επομένως, δεν θα πρέπει να διεξάγονται δοκιμασίες INR.

Ο πίνακας 6 δείχνει τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικους ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Τα αντίστοιχα όρια για παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστά (βλ. παράγραφο 5.1).

Πίνακας 6: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικους ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	Ένδειξη	
	Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο	SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο]	Δεν υπάρχουν δεδομένα	> 3
aPTT [x-φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο]	> 1,3	> 2
INR	Δεν θα πρέπει να διεξάγεται	Δεν θα πρέπει να διεξάγεται

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

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

Εγχειρήσεις και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν ετεξλική δαβιγατράνη και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές διαδικασίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να απαιτούν προσωρινή διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης.

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη κατά την καρδιομετατροπή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) στη δαβιγατράνη για ενήλικους ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η

ασφάλεια της ιδιουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη.

Η θεραπεία αναστροφής με δαβιγατράνη εκθέτει τους ασθενείς στο θρομβωτικό κίνδυνο της υποκειμένης νόσου τους. Η θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη μπορεί να ξαναρχίσει 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Praxbind (ιδιουσιζουμάμπης), εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Μια εγχείρηση/επέμβαση θα πρέπει να αναβάλλεται, εάν είναι δυνατόν, για τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δεν μπορεί να καθυστερήσει ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με το επείγον της επέμβασης.

Εκλεκτική εγχείρηση

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

Ο πίνακας 7 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για ενήλικους ασθενείς.

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

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

Οι κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς

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

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση

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

Ο κίνδυνος των ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων μπορεί να είναι αυξημένος σε περιπτώσεις τραυματικής ή επαναλαμβανόμενης παρακέντησης και από την παρατεταμένη χρήση των επισκληρίδιων καθετήρων. Μετά την απομάκρυνση ενός καθετήρα, ένα διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών πρέπει να παρέλθει πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης της ετεξελικής δαβιγατράνης. Για αυτούς τους ασθενείς απαιτείται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων.

Μετεγχειρητική φάση

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

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης, ιδίως ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. επίσης πίνακα 5), πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

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

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για την ετεξελική δαβιγατράνη σε αυτούς τους ασθενείς και ως εκ τούτου αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 ULN αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου η χρήση της ετεξελικής δαβιγατράνης δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσο που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gr

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

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσης δράσης από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (DOAC), συμπεριλαμβανομένου της ετεξελικής δαβιγατράνης, δεν συνιστώνται για ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης οι οποίοι έχουν διαγνωσθεί με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της $\beta 2$ -γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με άμεσης δράσης από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (DOAC) μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης K.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)

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

Στις τρεις ενεργά ελεγχόμενες φάσης III κλινικές μελέτες της ΕΒΦΘ/ΠΕ, καταγράφηκε μεγαλύτερη συχνότητα MI στους ασθενείς που έλαβαν ετεξλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν βαρφαρίνη: 0,4 % έναντι 0,2 % στις βραχείας διάρκειας μελέτες RE-COVER και RE-COVER II, και 0,8 % έναντι 0,1 % στη μεγάλη διάρκειας δοκιμή RE-MEDY. Η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτή τη μελέτη ($p = 0,022$).

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

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για ασθενείς με ΕΒΦΘ/ΠΕ οι οποίοι πάσχουν από ενεργό καρκίνο.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Η ετεξλική δαβιγατράνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gr (βλ. πίνακα 9) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της δαβιγατράνης στο πλάσμα.

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

Πίνακας 9: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<u>Αναστολείς της P-gr</u>
Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

Κετοκοναζόλη	Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} της δαβιγατράνης κατά 2,38 φορές και 2,35 φορές, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και κατά 2,53 φορές και 2,49 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοκοναζόλης μία φορά την ημέρα.
Δρονεδαρόνη	Όταν η ετεξλική δαβιγατράνη και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400 mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως, και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> , μπορεί να αναμένεται παρόμοια επίδραση όπως με την κετοκοναζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξλικής δαβιγατράνης με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gr γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση της δαβιγατράνης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
Tacrolimus	Έχει βρεθεί <i>in vitro</i> ότι το tacrolimus έχει παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που παρατηρείται με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Η ετεξλική δαβιγατράνη δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (everolimus) υποδεικνύουν ότι η αναστολή της P-gr από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς αναστολείς της P-gr.
<i>Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</i>	
Βεραπαμίλη	Όταν η ετεξλική δαβιγατράνη (150 mg) συγχρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C_{max} και η AUC η δαβιγατράνη αυξήθηκαν, αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με τον χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε δαβιγατράνη παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μία ώρα πριν από την πρόσληψη της ετεξλικής δαβιγατράνης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 2,8 φορές και της AUC κατά περίπου 2,5 φορές). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,9 φορές και της AUC κατά περίπου 1,7 φορές) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,6 φορές και της AUC κατά περίπου 1,5 φορές). Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά την ετεξλική δαβιγατράνη (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,1 φορές και της AUC κατά περίπου 1,2 φορές). Αυτό εξηγείται από την ολοκληρωμένη απορρόφηση της δαβιγατράνης μετά από 2 ώρες.
Αμιωδαρόνη	Όταν η ετεξλική δαβιγατράνη συγχρηγήθηκε με εφάπαξ δόση 600 mg αμιωδαρόνης από του στόματος, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η δυνατότητα αλληλεπίδρασης μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Κινιδίνη	Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Η ετεξλική δαβιγατράνη δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές AUC _{τ,ss} και C _{max,ss} της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κλαριθρομυκίνη	Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με ετεξλική δαβιγατράνη σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 1,19 φορές και της C _{max} κατά περίπου 1,15 φορές.
Ticagrelor	Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg ετεξλικής δαβιγατράνης συγχορηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C _{max} της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στη δαβιγατράνη είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C _{max} και την AUC, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης φόρτισης 180 mg ticagrelor και 110 mg ετεξλικής δαβιγατράνης (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την AUC _{τ,ss} και τη C _{max,ss} της δαβιγατράνης κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξλική δαβιγατράνη χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από τη χορήγηση 110 mg ετεξλικής δαβιγατράνης (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της AUC _{τ,ss} και της C _{max,ss} της δαβιγατράνης μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη ετεξλική δαβιγατράνη χορηγούμενο μόνο του. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη του ticagrelor με δόση εφόδου. Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg ticagrelor b.i.d. (δόση συντήρησης) με 110 mg ετεξλικής δαβιγατράνης αύξησε την προσαρμοσμένη AUC _{τ,ss} και C _{max,ss} της δαβιγατράνης κατά 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ετεξλική δαβιγατράνη χορηγούμενο μόνο του.
Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλλει σε κάποιο βαθμό την P-gr, αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η ετεξλική δαβιγατράνη συγχορηγείται με ποσακοναζόλη.
<i>Επαγωγείς της P-gr</i>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.</i>	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης. Η προ-χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο της δαβιγατράνης και τη συνολική έκθεση κατά 65,5 % και 67 % αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στη δαβιγατράνη πλησίον του σημείου αναφοράς κατά την ημέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.
<i>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</i>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	

π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης	Αυτοί επηρεάζουν την P-gp (είτε ως επαγωγείς είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη αγωγή με την ετεξλική δαβιγατράνη.
Υπόστρωμα της P-gp	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν η ετεξλική δαβιγατράνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στη δαβιγατράνη.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχει καθόλου ή υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία με τις παρακάτω αγωγές οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με την ετεξλική δαβιγατράνη: αντιπηκτικά όπως μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) και παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux, desirudin), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης K, rivaroxaban ή άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3) και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, prasugrel, ticagrelor, δεξτράνη και σουλφινπυραζόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις αναγκαίες να διατηρήσει έναν κεντρικό φλεβικό ή αρτηριακό καθετήρα ανοιχτό ή κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.3).

Πίνακας 10: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα για βραχυχρόνια αναλγησία έχει καταδειχθεί ότι δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με ετεξλική δαβιγατράνη. Με χρόνια χρήση στη μελέτη RE-LY, τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50 % και στην ετεξλική δαβιγατράνη και στη βαρφαρίνη.
Κλοπιδογρέλη	Σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση της ετεξλικής δαβιγατράνης και της κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων αιμορραγίας τριχοειδών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ της δαβιγατράνης και οι μετρήσεις πηκτικότητας για την επίδραση της δαβιγατράνης ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητες σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης των 300 mg ή 600 mg κλοπιδογρέλης, οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ της δαβιγατράνης αυξήθηκαν περίπου κατά 30-40 % (βλ. παράγραφο 4.4).
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA)	Η συγχορήγηση ASA και 150 mg ετεξλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12 % έως 18 % και 24 % με 81 mg και 325 mg ASA, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH)	Η ταυτόχρονη χρήση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών, όπως η ενοξαπαρίνη, και της ετεξλικής δαβιγατράνης δεν έχουν διερευνηθεί συγκεκριμένα. Μετά την αλλαγή από 3-ήμερη αγωγή με 40 mg ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως, 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της ενοξαπαρίνης η έκθεση σε δαβιγατράνη ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ό,τι αυτή μετά τη χορήγηση της ετεξλικής δαβιγατράνης (μονή δόση των 220 mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση ετεξλικής δαβιγατράνης με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με δαβιγατράνη δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.
--	--

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Πίνακας 11: Άλλες αλληλεπιδράσεις

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

Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με τη ετεξλική δαβιγατράνη και το μεταβολικό προφίλ της δαβιγατράνης

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dabigatran etexilate/Stada.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Dabigatran etexilate/Stada σε έγκυες

γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το Dabigatran etexilate/Stada δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ετεξλική δαβιγατράνη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές συνολικά σε 64.000 ασθενείς περίπου·από αυτούς, περίπου 35.000 ασθενείς έλαβαν αγωγή με την ετεξλική δαβιγατράνη. Συνολικά, το 9 % των ασθενών που έλαβαν αγωγή για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος (βραχυχρόνια θεραπεία έως 42 ημέρες), το 22 % των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν αγωγή για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής (μακροχρόνια θεραπεία έως 3 έτη), το 14 % των ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ, και το 15 % των ασθενών που έλαβαν αγωγή για πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα ήταν οι αιμορραγίες οι οποίες εμφανίσθηκαν περίπου στο 14 % των ασθενών που έλαβαν βραχυχρόνια αγωγή για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος, στο 16,6 % των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν μακροχρόνια αγωγή για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, και στο 14,4 % των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ. Επιπροσθέτως, αιμορραγία εκδηλώθηκε στο 19,4 % των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης της ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-MEDY (ενήλικοι ασθενείς), και στο 10,5 % των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης για ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-SONATE (ενήλικοι ασθενείς).

Από τη στιγμή που οι πληθυσμοί των ασθενών που έλαβαν αγωγή για τις τρεις ενδείξεις δεν είναι συγκρίσιμοι και τα αιμορραγικά συμβάντα κατανέμονται σε διάφορες Κατηγορίες Οργανικού Συστήματος (SOC), η περιληπτική περιγραφή μείζονος και οποιασδήποτε αιμορραγίας κατανεμήθηκε ανά ένδειξη και παρέχεται στους πίνακες 13-17 παρακάτω.

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 12 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν από τις μελέτες και τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά στις ενδείξεις της πρωτοπαθούς πρόληψης ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος, της πρόληψης θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, και τις μελέτες για τη θεραπεία ΕΒΦΘ/ΠΕ και την πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ. Είναι ταξινομημένες ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 12: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συχνότητα		
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος / Προτιμώμενος όρος.	Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή	Αγωγή θεραπείας ΕΒΦΘ/ΠΕ και πρόληψης ΕΒΦΘ/ΠΕ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Αναιμία	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Θρομβοπενία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Ουδετεροπενία	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Αγγειοοίδημα	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Κνίδωση	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές			
Αιμάτωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία τραύματος	Όχι συχνές	-	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			

Επίσταση	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Σπάνιες	Συχνές	Όχι συχνές
Διάρροια	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Δυσπεψία	Σπάνιες	Συχνές	Συχνές
Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εμετός	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Δυσφαγία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
Υπερχοληρυθραιμία	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αλωπεκία	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Αίμαρθρο	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Ουρογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιματηρό έκκριμα	Σπάνιες	-	-
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιμάτωμα μετά από επέμβαση	Όχι συχνές	-	-
Αιμορραγία μετά από επέμβαση	Όχι συχνές	-	-
Μετεγχειρητική αναιμία	Σπάνιες	-	-
Μετεγχειρητικό έκκριμα	Όχι συχνές	-	-
Εκκριση από τραύμα	Όχι συχνές	-	-
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί			
Παροχέτευση τραύματος	Σπάνιες	-	-

Μετεγχειρητική παροχέτευση	Σπάνιες	-	.
----------------------------	---------	---	---

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγικές αντιδράσεις

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

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

Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

Ο πίνακας 13 δείχνει τον αριθμό (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία κατά τη διάρκεια της αγωγής στην πρόληψη ΦΘΕ στις δύο κύριες κλινικές δοκιμές, ανάλογα με τη δόση.

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

	Ετεξιλική Δαβιγατράνη 150 mg μία φορά την ημέρα N (%)	Ετεξιλική Δαβιγατράνη 220 mg μία φορά την ημέρα N (%)	Ενοξαπαρίνη N (%)
Άτομα που έλαβαν αγωγή	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Μείζονες αιμορραγίες	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Ο πίνακας 14 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας καταναμημένα σε επεισόδια μείζονος αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας στην κύρια μελέτη για τον έλεγχο της πρόληψης του θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με

κολπική μαρμαρυγή.

Πίνακας 14: Επεισόδια αιμορραγίας σε μία μελέτη για τον έλεγχο της πρόληψης θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή

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

Άτομα τυχαιοποιημένα σε ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα ή 150 mg δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με βαρφαρίνη [$p < 0,05$]. Και οι δύο περιεκτικότητες της ετεξιλικής δαβιγατράνης είχαν επίσης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό συνολικής αιμορραγίας. Άτομα τυχαιοποιημένα σε 110 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 0,81 [$p = 0,0027$]). Άτομα τυχαιοποιημένα σε 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για μείζονες γαστρεντερικές αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 1,48 [$p = 0,0005$]). Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς ≥ 75 ετών.

Το κλινικό όφελος της δαβιγατράνης σε σχέση με την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής και τον μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη διατηρείται σε μεμονωμένες υποομάδες, π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία, συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα όπως αντιαιμοπεταλιακά ή αναστολείς της P-gr. Καθώς ορισμένες υποομάδες ασθενών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας όταν λαμβάνουν αγωγή με αντιπηκτικό, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας για τη δαβιγατράνη οφείλεται στη γαστρεντερική αιμορραγία, που συνήθως εμφανίζεται μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.

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

Ο πίνακας 15 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στις συγκεντρωτικές κύριες μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Στις συγκεντρωτικές μελέτες τα κύρια τελικά σημεία ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας, της μείζονος ή κλινικά σχετικής αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε ονομαστικό επίπεδο άλφα 5 %.

Πίνακας 15: Επεισόδια αιμορραγίας στις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της ΕΒΦΘ και της ΠΕ

	Ετεξιλική Δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95 %)
--	--	-----------	--

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

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

Ο πίνακας 16 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στην κύρια μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Ορισμένα αιμορραγικά συμβάντα (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα (ΜΒΕ/CRΒΕ), οποιαδήποτε αιμορραγία) ήταν σημαντικά λιγότερα σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5 % σε ασθενείς που λάμβαναν ετεξλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη.

Πίνακας 16: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)

	Ετεξλική Δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς υπό θεραπεία	1.430	1.426	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Μη μετρήσιμο*
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Μη μετρήσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Μη μετρήσιμο*
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα /κλινικά σχετική αιμορραγία	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87, 2,20)

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

οποιαδήποτε ομάδα/θεραπεία

Ο πίνακας 17 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στην κύρια μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Το ποσοστό του συνδυασμού μειζόνων αιμορραγικών συμβάντων / κλινικά σχετικών αιμορραγικών συμβάντων (ΜΒΕ/CRΒΕ) και το ποσοστό οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5 % σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν ετεξελική δαβιγατράνη.

Πίνακας 17: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ

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

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

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

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

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

Συνολικά, 26 % από τους παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με την ετεξλική δαβιγατράνη για ΦΘΕ και για πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο πίνακας 18 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από τις μελέτες στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Είναι ταξινομημένες ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 18: Ανεπιθύμητες ενέργειες

SOC / Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αναιμία	Συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Ουδετεροπενία	Όχι συχνές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστές
Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές
Κνίδωση	Συχνές
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	Συχνές
Αιμορραγία	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές
Κοιλιακό άλγος	Όχι συχνές
Διάρροια	Συχνές
Δυσπεψία	Συχνές
Ναυτία	Συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Μη γνωστές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Μη γνωστές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Συχνές
Έμετος	Συχνές

Δυσφαγία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Μη γνωστές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουρογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Μη γνωστές
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Μη γνωστές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Μη γνωστές

Αιμορραγικές αντιδράσεις

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: <https://www.eof.gr>
<https://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

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

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν να

προσδιορισθεί ένας κίνδυνος αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία dTT ή επαναλαμβανόμενες μετρήσεις dTT επιτρέπουν την πρόβλεψη του χρόνου μέχρι τον οποίο θα επιτευχθούν συγκεκριμένα επίπεδα δαβιγατράνης (βλ. παράγραφο 5.1), επίσης σε περίπτωση που έχουν ξεκινήσει επιπρόσθετα μέτρα π.χ. αιμοδιάλυση.

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

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με την ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η αιτία της αιμορραγίας. Ανάλογα με την κλινική κατάσταση, θα πρέπει να δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού,

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

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η ετεξλική δαβιγατράνη είναι ένα μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν επιδεικνύει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ετεξλική δαβιγατράνη απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε δαβιγατράνη μέσω υδρόλυσης καταλυόμενης από εστεράση στο πλάσμα και το ήπαρ. Η δαβιγατράνη είναι ένας δραστικός, ανταγωνιστικός,

αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και είναι το κύριο δραστικό συστατικό στο πλάσμα.

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες σε πειραματόζωα *in vivo* και *ex vivo* έχουν καταδείξει αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα και αντιπηκτική δραστηριότητα της δαβιγατράνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και της ετεξλικής δαβιγατράνης μετά την από του στόματος χορήγηση σε διάφορα μοντέλα θρόμβωσης σε ζώα.

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της δαβιγατράνης στο πλάσμα και στον βαθμό της αντιπηκτικής δράσης με βάση τις μελέτες φάσης II. Η δαβιγατράνη παρατείνει τον χρόνο θρομβίνης (TT), τον χρόνο πήξεως μετρούμενο με εκαρίνη (ECT) και τον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)

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

Η δοκιμασία ECT μπορεί να παράσχει μία άμεση μέτρηση της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

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

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα της δαβιγατράνης και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, δηλ. υπέρβαση της 90ής ποσοστιαίας τιμής των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης της δαβιγατράνης (trough) ή μια δοκιμασία πήξης όπως το aPTT μετρημένη στην κατώτερη συγκέντρωση (trough) (για όρια του aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακα 6) θεωρείται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης της δαβιγατράνης στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση (μετά την ημέρα 3), που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 220 mg ετεξλικής δαβιγατράνης, ήταν 70,8 ng/ml, με εύρος 35,2-162 ng/ml (25ο-75ο ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης (trough) της δαβιγατράνης, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 24 ώρες μετά από μια δόση 220 mg δαβιγατράνης), ήταν κατά μέσο όρο 22,0 ng/ml, με εύρος 13,0-35,7 ng/ml (25ο-75ο ποσοστιαίο εύρος).

Σε μια ειδική μελέτη αποκλειστικά σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση

κρεατινίνης, CrCL 30-50 ml/min) που έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg εφάπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης (trough) της δαβιγατράνης, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων, ήταν κατά μέσο όρο 47,5 ng/ml, με εύρος 29,6-72,2 ng/ml (25ο-75ο ποσοστιαίο εύρος).

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

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

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

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

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

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

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

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

Στους ασθενείς υπό θεραπεία για ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης, που μετρήθηκε εντός 10-16 ωρών μετά τη δόση, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg δαβιγατράνης το βράδυ), ήταν 59,7 ng/ml, με εύρος 38,69-4,5 ng/ml (25ο-75ο ποσοστιαίο εύρος). Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ με 150 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα,

- η 90η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων της δαβιγατράνης στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εθνοτική προέλευση

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

Κλινικές δοκιμές προφύλαξης ΦΘΕ μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής

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

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

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

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η αντιθρομβωτική επίδραση της ετεξιλικής δαβιγατράνης 220 mg και 150 mg ήταν στατιστικά μη κατώτερη από αυτή της ενοξαπαρίνης στα συνολικά ΦΘΕ και στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η σημειακή εκτίμηση για τη συχνότητα της της μείζονος ΦΘΕ και η σχετιζόμενη με ΦΘΕ θνησιμότητα για τη δόση των 150 mg ήταν ελαφρώς χειρότερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 19). Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με τη δόση των 220 mg όπου η σημειακή εκτίμηση για μείζονα ΦΘΕ ήταν ελαφρώς καλύτερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 19).

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

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

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

Τα δεδομένα για τα τελικά σημεία της μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και της σχετιζόμενης με ΦΘΕ θνησιμότητας ήταν ομοιογενή σε σχέση με το κύριο τελικό σημείο για την αποτελεσματικότητα και παρουσιάζονται στον πίνακα 19.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή και θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας παρουσιάζονται στον πίνακα 20.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο τεκμηριωμένη μείζων αιμορραγία παρουσιάζονται στον πίνακα 21 κατωτέρω.

Πίνακας 19: Ανάλυση μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και σχετιζόμενης με ΦΘΕ θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE

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

Πίνακας 20: Ανάλυση της συνολικής Φλεβικής Θρομβοεμβολής και της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE

Δοκιμή	Ετεξιλική Δαβιγατράνη 220 mg μία φορά την ημέρα	Ετεξιλική Δαβιγατράνη 150 mg μία φορά την ημέρα	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
N	880	874	897
Συχνότητες εμφάνισης (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0,9	1,28	
95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (γόνατο)			
N	503	526	512
Συχνότητες εμφάνισης (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0,97	1,07	

95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	
-------------------------------	--------------	--------------	--

Πίνακας 21: Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια από αγωγή στις μεμονωμένες μελέτες RE-MODEL και RE-NOVATE

Δοκιμή	Ετεξελική Δαβιγατράνη 220 mg μία φορά την ημέρα	Ετεξελική Δαβιγατράνη 150 mg μία φορά την ημέρα	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	1.146	1.163	1.154
Αριθμός μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (γόνατο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	679	703	694
Αριθμός μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

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

Στη μελέτη RE-LY, συνολικά 18.113 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν, με μέση ηλικία τα 71,5 έτη και με μέση βαθμολογία CHADS₂ 2,1. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν 64 % άρρενες, 70 % Καυκάσιοι και 16 % Ασιάτες.

Για ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 64,4 % (διάμεση τιμή TTR 67 %).

Η μελέτη RE-LY έδειξε ότι η ετεξελική δαβιγατράνη, σε μια δόση των 110 mg δύο φορές την ημέρα, είναι μη κατώτερο της βαρφαρίνης στην πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή, με ένα μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας, συνολικής αιμορραγίας και μείζονος αιμορραγίας. Η δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού θανάτου, ενδοκρανιακής και συνολικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά της μείζονος αιμορραγίας με αυτή τη δόση ήταν συγκρίσιμα με της βαρφαρίνης.

Τα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν ελαφρώς αυξημένα με την ετεξελική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα και 150 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (αναλογία κινδύνου 1,29, p = 0,0929 και αναλογία κινδύνου 1,27, p = 0,1240, αντίστοιχα). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR τα παρατηρούμενα οφέλη της ετεξελικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μειώνονται.

Οι πίνακες 22-24 παρουσιάζουν λεπτομέρειες από αποτελέσματα-κλειδιά στο συνολικό πληθυσμό:

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

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

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

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

	Ετεξιλική Δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα	Ετεξιλική Δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Συχνότητες εμφάνισης (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95 % CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Τιμή p	0,3553	0,0001	
Συστηματική εμβολή			
Συχνότητες εμφάνισης (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95 % CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Τιμή p	0,3099	0,1582	
Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Συχνότητες εμφάνισης (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Τιμή p	0,3138	0,0351	
Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Συχνότητες εμφάνισης (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95 % CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Τιμή p	0,0001	< 0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 24: Ανάλυση όλων των αιτιών και της καρδιαγγειακής επιβίωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY

	Ετεξλική Δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα	Ετεξλική Δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαίοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας			
Συχνότητες εμφάνισης (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95 % CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Τιμή p	0,1308	0,0517	
Αγγειακή θνησιμότητα			
Συχνότητες εμφάνισης (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95 % CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Τιμή p	0,2081	0,0430	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Οι πίνακες 25-26 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους σχετικούς υποπληθυσμούς:

Για το πρωτεύον τελικό σημείο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή, δεν αναγνωρίστηκαν υποομάδες (δηλαδή ανάλογα με ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, νεφρική λειτουργία, εθνότητα κ.λπ.) με διαφορετική αναλογία κινδύνου σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

Πίνακας 25: Ποσοστό κινδύνου και 95 % CI για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο / συστηματική εμβολή από τις υποομάδες

Τελικό σημείο	Ετεξλική Δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Ετεξλική Δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ και < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ και < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ και < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

Για το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας υπήρχε μια αλληλεπίδραση της επίδρασης της θεραπείας με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας με δαβιγατράνη σε σύγκριση με βαρφαρίνη αυξήθηκε με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασιάζει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων τόσο με την

ετεξλική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση των θεραπευτικών επιδράσεων με τις υποομάδες της νεφρικής λειτουργίας και της βαθμολογίας CHADS₂.

Πίνακας 26: Ποσοστό κινδύνου και 95 % CI για μείζονες αιμορραγίες από τις υποομάδες

Τελικό σημείο	Ετεξλική Δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Ετεξλική Δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ και < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ και < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ και < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Χρήση κλοπιδογρέλης	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

Η μελέτη επέκτασης της RE-LY (RELY-ABLE) παρείχε πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για μια ομάδα ασθενών οι οποίοι συνέχισαν την ίδια δόση ετεξλικής δαβιγατράνης όπως ορίστηκαν στη δοκιμή RE-LY. Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για τη δοκιμή RELY-ABLE εάν δεν είχαν διακόψει μόνιμα το υπό μελέτη φάρμακο τη χρονική στιγμή της τελευταίας επίσκεψής τους στη μελέτη RE-LY. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια διπλά-τυφλή δόση ετεξλικής δαβιγατράνης τυχαία καταναμετημένοι στη RE-LY, για έως 43 μήνες παρακολούθησης μετά τη RE-LY (συνολικός μέσος χρόνος παρακολούθησης RE-LY + RELY-ABLE: 4,5 έτη). Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ανέρχονται σε 5.897, αντιπροσωπεύοντας το 49 % των ασθενών που αρχικά ορίστηκαν τυχαία να λαμβάνουν ετεξλική δαβιγατράνη στη RE-LY και το 86 % των ασθενών που ήταν κατάλληλοι για τη RELY-ABLE.

Κατά τη διάρκεια των πρόσθετων 2,5 ετών αγωγής στη RELY-ABLE, με ένα μέγιστο έκθεσης άνω των 6 ετών (συνολική έκθεση στη RE-LY + RELY-ABLE), επιβεβαιώθηκε το μακροχρόνιο προφίλ ασφαλείας της ετεξλικής δαβιγατράνης και για τις δύο υπό δοκιμή δόσεις των 110 mg δύο φορές την ημέρα και των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας. Η συχνότητα των συμβάντων έκβασης, συμπεριλαμβανομένων των μείζονων αιμορραγιών και άλλων αιμορραγικών συμβάντων, ήταν σε συμφωνία με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη RE-LY.

Δεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες

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

αιμορραγία σε 0,17 ανά 100 ασθενείς-έτη και γαστρεντερική αιμορραγία σε 0,60 ανά 100 ασθενείς-έτη. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάστηκε σε 0,65 ανά 100 ασθενείς-έτη.

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

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

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

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής ετικέτας, τυφλοποιημένου τελικού σημείου (PROBE) (Φάσης IIIb) για την αξιολόγηση της διπλής θεραπείας με ετεξελική δαβιγατράνη (110 mg ή 150 mg δύο φορές ημερησίως) συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor (ανταγωνιστής του P2Y12) έναντι της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (προσαρμοσμένη αναλόγως ενός INR 2,0-3,0) συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor και ακετυλοσαλικυλικό οξύ διενεργήθηκε σε 2.725 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (RE-DUAL PCI). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή θεραπεία με ετεξελική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως, διπλή θεραπεία με ετεξελική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως ή τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών (ηλικίας \geq 80 ετών για όλες τις χώρες, ηλικίας \geq 70 ετών για την Ιαπωνία) ορίστηκαν τυχαία στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξελική δαβιγατράνη 110 mg ή στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα συνδυασμένο τελικό σημείο μειζόνων αιμορραγιών με βάση τον ορισμό του ISTH ή κλινικά σχετικού μη μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου.

Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου ήταν 15,4 % (151 ασθενείς) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξελική δαβιγατράνη 110 mg σε σύγκριση με 26,9 % (264 ασθενείς) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,52· 95 % CI 0,42, 0,63· $P < 0,0001$ για μη κατωτερότητα και $P < 0,0001$ για ανωτερότητα) και 20,2 % (154 ασθενείς) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξελική δαβιγατράνη 150 mg σε σύγκριση με 25,7 % (196 ασθενείς) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,72· 95 % CI 0,58, 0,88· $P < 0,0001$ για μη κατωτερότητα και $P = 0,002$ για ανωτερότητα). Ως μέρος της περιγραφικής ανάλυσης, ο αριθμός των μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων κατά TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction, Θρομβόλυση στο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου) ήταν χαμηλότερος και στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με ετεξελική δαβιγατράνη από ό,τι στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 14 επεισόδια (1,4 %) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξελική δαβιγατράνη 110 mg σε σύγκριση με 37 επεισόδια (3,8 %) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,37· 95 % CI 0,20, 0,68· $P = 0,002$) και 16 επεισόδια (2,1 %) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξελική δαβιγατράνη 150 mg σε σύγκριση με 30 επεισόδια (3,9 %) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,51· 95 % CI 0,28, 0,93· $P = 0,03$). Και οι δύο ομάδες διπλής θεραπείας με ετεξελική δαβιγατράνη είχαν χαμηλότερα ποσοστά ενδοκρανιακής αιμορραγίας από την αντίστοιχη ομάδα

τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 3 επεισόδια (0,3 %) στην ομάδα διπλής θεραπείας με 110 mg ετεξλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με 10 επεισόδια (1,0 %) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,30· 95 % CI 0,08, 1,07· P = 0,06) και 1 επεισόδιο (0,1 %) στην ομάδα διπλής θεραπείας με 150 mg ετεξλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με 8 επεισόδια (1,0 %) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,12· 95 % CI 0,02, 0,98· P = 0,047). Η επίπτωση του σύνθετου τελικού σημείου αποτελεσματικότητας του θανάτου, θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή) ή μη προγραμματισμένης επαναγγείωσης στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με ετεξλική δαβιγατράνη σε συνδυασμό ήταν μη κατώτερη της ομάδας τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (13,7 % έναντι 13,4 % αντίστοιχα·HR 1,04· 95 % CI: 0,84, 1,29· P = 0,0047 για μη κατωτερότητα). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές στις επιμέρους συνιστώσες των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας μεταξύ οποιασδήποτε από τις ομάδες διπλής θεραπείας με ετεξλική δαβιγατράνη και της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη.

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

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

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

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

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

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

Πίνακας 27: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ είναι η σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τις συγκεντρωτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II

	Ετεξλική Δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς υπό θεραπεία	2.553	2.554
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετιζόμενοι με ΦΘΕ θάνατοι	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)

Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95 %)	1,09 (0,77, 1,54)	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Συμπτωματικοί με ΠΕ	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Σχετιζόμενοι με ΦΘΕ θάνατοι	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	1,49, 2,62	1,52, 2,66

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

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

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

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

Πίνακας 28: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ είναι η σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-MEDY

	Ετεξλική Δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς υπό θεραπεία	1430	1426
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετιζόμενοι με ΦΘΕ θάνατοι	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95 %)	1,44 (0,78, 2,64)	
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,85	
Ασθενείς με συμβάν στους 18 μήνες	22	17
Συγκεντρωτικός κίνδυνος στους 18 μήνες (%)	1,7	1,4
Διαφορά κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (%)	0,4	
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %		
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,8	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Συμπτωματικοί με ΠΕ	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Σχετιζόμενοι με ΦΘΕ θάνατοι	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,69, 1,90	0,80, 2,07

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

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

Η μελέτη περιελάμβανε παρακολούθηση παρατήρησης για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης η επίδραση διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της παρακολούθησης, υποδεικνύοντας ότι η αρχική θεραπευτική επίδραση της ετεξλικής δαβιγατράνης διατηρήθηκε. Δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση αναπήδησης. Στο τέλος της

παρακολούθησης τα ΦΘΕ συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη ήταν 6,9 % έναντι 10,7 % μεταξύ της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου 0,61 (95 % CI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Πίνακας 29: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ αποτελεί σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-SONATE

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

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

βαλβίδες

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινικές δοκιμές προφύλαξης ΦΘΕ μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με ΜΒΚΜ με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει ετεξλική δαβιγατράνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης ΦΘΕ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος και για την ένδειξη της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με ΜΒΚΜ (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η μελέτη DIVERSITY διενεργήθηκε για να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ετεξλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με το πρότυπο περίθαλψης (SOC) για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με μια αναλογία 2:1 είτε σε μια κατάλληλη για την ηλικία μορφή (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξλικής δαβιγατράνης (δόσεις προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος) είτε στο SOC που περιλάμβανε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA) ή φονταπαρινούξη (1 ασθενής ηλικίας 12 ετών). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα σύνθετο τελικό σημείο ασθενών με πλήρη διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από θνησιμότητα σχετιζόμενη με ΦΘΕ. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανικό απόστημα. Συνολικά, 267 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν. Από αυτούς, 176 έλαβαν αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 τυχαιοποιημένος ασθενής δεν έλαβε αγωγή). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως κάτω των 12 ετών και 35 ασθενείς ήταν ηλικίας μικρότερης των 2 ετών.

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8 %) στην ομάδα της ετεξλικής δαβιγατράνης και 38 ασθενείς (42,2 %) στην ομάδα του SOC πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνθετο τελικό σημείο (πλήρης διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από σχετιζόμενη με θνησιμότητα ΦΘΕ). Η αντίστοιχη διαφορά συχνότητας κατέδειξε τη μη κατωτερότητα της ετεξλικής δαβιγατράνης ως προς το SOC. Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης γενικά σε όλες τις υποομάδες: δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση της θεραπείας για τις υποομάδες κατά ηλικία, φύλο, περιοχή και παρουσία ορισμένων

παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, οι αναλογίες των ασθενών που πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες ετεξλικής δαβιγατράνης και SOC, αντίστοιχα, ήταν 13/22 (59,1 %) και 7/13 (53,8 %) για τους ασθενείς από τη γέννηση έως < 2 ετών, 21/43 (48,8 %) και 12/21 (57,1 %) για τους ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών και 47/112 (42,0 %) και 19/56 (33,9 %) για τους ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών.

Τεκμηριωμένες μείζονες αιμορραγίες αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (2,3 %) στην ομάδα της ετεξλικής δαβιγατράνης και 2 ασθενείς (2,2 %) στην ομάδα του SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. 38 ασθενείς (21,6 %) στο σκέλος της ετεξλικής δαβιγατράνης και 22 ασθενείς (24,4 %) στο σκέλος του SOC είχαν οποιοδήποτε τεκμηριωμένο αιμορραγικό επεισόδιο, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ελάσσονα. Το συνδυασμένο τελικό σημείο του τεκμηριωμένου μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος (CRNM) αιμορραγίας (κατά τη διάρκεια της αγωγής) αναφέρθηκε για 6 (3,4 %) ασθενείς στην ομάδα της ετεξλικής δαβιγατράνης και 3 (3,3 %) ασθενείς στην ομάδα του SOC.

Μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, ασφάλειας, προοπτική, κοόρτης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (1160.108) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας της ετεξλικής δαβιγατράνης για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Οι ασθενείς που απαιτούσαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής αγωγής για επιβεβαιωμένη ΦΘΕ (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξλικής δαβιγατράνης μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν την υποτροπή της ΦΘΕ, μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά επεισόδια) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη τυφλοποιημένη επιτροπή τεκμηρίωσης.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Μετά από του στόματος χορήγηση της ετεξλικής δαβιγατράνης σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ της στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση στις

συγκεντρώσεις πλάσματος με επιτευχθείσα C_{max} μεταξύ 0,5 και 2,0 ώρες μετά τη χορήγηση.

Απορρόφηση

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

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα κατά 2 ώρες.

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

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της δαβιγατράνης έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημισείας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις

παρατηρήθηκε τελικός χρόνος ημισείας ζωής 12-14 ωρών περίπου. Ο χρόνος ημισείας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη όπως φαίνεται στον πίνακα 30, ο χρόνος ημισείας ζωής παρατείνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

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

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

Πίνακας 30: Χρόνος ημιζωής της συνολικής δαβιγατράνης σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL) [ml/min]	Μέσος g (gCV %, εύρος) χρόνος ημισείας ζωής [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %, 11,0-21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7 %, 11,7-34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5 %, 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3 %, 21,6-35,0)

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

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

Η κάθαρση της δαβιγατράνης με αιμοδιύλιση διερευνήθηκε σε 7 ενήλικους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η διύλιση διενεργήθηκε με ρυθμό ροής διαλύματος 700 ml/min,

διάρκεια τεσσάρων ωρών και ρυθμό ροής αίματος είτε 200 ml/min ή 350-390 ml/min. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση του 50 % έως 60 % των ελεύθερων ή ολικών συγκεντρώσεων δαβιγατράνης, αντίστοιχα. Η ποσότητα της ουσίας που υποβλήθηκε σε κάθαρση μέσω διύλισης είναι ανάλογη με το ρυθμό ροής αίματος έως ένα ρυθμό ροής αίματος 300 ml/min. Η αντιπηκτική δραστηριότητα της δαβιγατράνης μειώθηκε με τις μειώσεις των συγκεντρώσεων πλάσματος και η σχέση φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής δεν επηρεάστηκε από τη διαδικασία.

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

Η διάμεση τιμή CrCL στη μελέτη RE-COVER ήταν 100,4 ml/min. Το 21,7 % των ασθενών είχε

ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL > 50-< 80 ml/min) και το 4,5 % είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min). Οι ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είχαν στη σταθεροποιημένη κατάσταση κατά μέσο όρο 1,8 φορές και 3,6 φορές υψηλότερες προ-δόσης της δαβιγατράνης συγκεντρώσεις πλάσματος, σε σύγκριση με ασθενείς με CrCL > 80 ml/min, αντίστοιχα. Παρόμοιες τιμές CrCL βρέθηκαν στη RE-COVER II.

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Σωματικό βάρος

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

Φύλο

Η έκθεση στη δραστική ουσία σε μελέτες πρωτογενούς πρόληψης ΦΘΕ ήταν περίπου 40 % με 50 % υψηλότερη σε γυναίκες ασθενείς και δεν συνιστάται καμία ρύθμιση της δόσης. Στην κολπική μαρμαρυγή οι γυναίκες ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 30 % υψηλότερες κατώτερες και μετά τη δόση συγκεντρώσεις. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Εθνοτική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές δια-εθνοτικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών ως προς τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της δαβιγατράνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

gp) και δικλοφαινάκη (CYP2C9).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

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

Η δαβιγατράνη, το δραστικό τμήμα της ετεξλικής δαβιγατράνης μεθανοσουλφονικής, παραμένει σταθερό σε συνθήκες φυσικού περιβάλλοντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ

Αραβικό κόμμα

Υπρομελλόζη 2910

Διμεθικόνη 350

Τάλκης

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κέλυφος καψακίου

Καρραγενάνη

Χλωριούχο κάλιο

Διοξειδίο τιτανίου (E-171)

Υπρομελλόζη 2910

FD&C Blue 2/Ινδικοκαρμίνιο (E-132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Aluminium/OPA-ALU-PVC διάτρητες κυψέλες μονής δόσης των 10 × 1 σκληρών καψακίων. Κάθε κουτί περιέχει 10, 30 ή 60 σκληρά καψάκια.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 60 × 1 σκληρών καψακίων (180 σκληρά καψάκια). Κάθε μεμονωμένη συσκευασία της πολυσυσκευασίας περιέχει 6 Aluminium/OPA-ALU-PVC διάτρητες κυψέλες μονής δόσης των 10 × 1 σκληρών καψακίων.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 50 × 1 σκληρών καψακίων (100 σκληρά καψάκια). Κάθε μεμονωμένη συσκευασία της πολυσυσκευασίας περιέχει 5 Aluminium/OPA-ALU-PVC διάτρητες κυψέλες μονής δόσης των 10 × 1 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όταν βγάζετε τα καψάκια Dabigatran etexilate/Stada από τη συσκευασία κυψέλης, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες:

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

100016/29-08-2024

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29-08-2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Αύγουστος 2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate/Stada 150 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 172,95 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης (ως μεθανοσουλφονική) που ισοδυναμούν με 150 mg ετεξιλική δαβιγατράνη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Υπόλευκα προς κιτρινωπά σφαιρίδια που περιέχονται σε σκληρά καψάκια με μπλε κάλυμμα και λευκό προς υπόλευκο σώμα και μεγέθους 0 (περίπου 21,7 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Κλάση \geq II), υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη.

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

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα καψάκια Dabigatran etexilate/Stada μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών ή μεγαλύτερους οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολόκληρα.

Υπάρχουν άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών κάτω από 8 ετών.

Κατά την αλλαγή μεταξύ των σκευασμάτων, η συνταγογραφημένη δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αλλάξει. Η δόση που αναφέρεται στον αντίστοιχο δοσολογικό πίνακα ενός σκευάσματος πρέπει να συνταγογραφείται με βάση το βάρος και την ηλικία του παιδιού.

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

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

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

Πίνακας 1: Συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία για SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ

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

Για την ΕΒΦΘ/ΠΕ η σύσταση για τη χρήση 220 mg ετεξιλικής δαβιγατράνης λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα βασίζεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις και δεν έχει μελετηθεί σε αυτό το κλινικό περιβάλλον. Δείτε παρακάτω τις παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2.

Σε περίπτωση δυσανεξίας στη ετεξιλική δαβιγατράνη, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να συμβουλευθούν αμέσως τον γιατρό που τους παρακολουθεί ώστε να μεταβούν σε εναλλακτικές αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής που σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή ή για ΕΒΦΘ/ΠΕ.

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

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

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

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

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

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

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια χρήσης της ετεξλικής δαβιγατράνης στις ενδείξεις SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Διάρκεια χρήσης για SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ

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

Παράλειψη δόσης

Μια δόση ετεξλικής δαβιγατράνης που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την από επόμενη προγραμματισμένη δόση. Η χαμένη δόση δεν θα πρέπει να ληφθεί σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 6 ωρών πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

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

Διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης

Η θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν

αναπτύξουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

Αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξλική δαβιγατράνη:

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και τη ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν από το χρονικό σημείο στο οποίο θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή στο χρονικό σημείο της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

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

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

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

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

VKA σε ετεξλική δαβιγατράνη:

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

Καρδιομετατροπή (SPAF)

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

Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (SPAF)

Ο καυτηριασμός με καθετήρα μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με 150 mg ετεξλική δαβιγατράνη δις ημερησίως. Η αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη δεν είναι απαραίτητο να διακοπεί (βλ. Παράγραφο 5.1).

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

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

Ασθενείς σε κίνδυνο αιμορραγίας

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

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

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

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

Σωματικό βάρος

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

Φύλο

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

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

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

Η συνιστώμενη δόση των καψακίων ετεξλικής δαβιγατράνης βασίζεται στο βάρος και στην ηλικία του ασθενούς όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με το βάρος και την ηλικία καθώς προχωρά η θεραπεία.

Για συνδυασμούς βάρους και ηλικίας που δεν παρατίθενται στον δοσολογικό πίνακα δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Πίνακας 3: Εφάπαξ και συνολικές ημερήσιες δόσεις ετεξλικής δαβιγατράνης σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς

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

Εφάπαξ δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων από ένα καψακίων:

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

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πριν από την έναρξη της αγωγής, πρέπει να αξιολογείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) με τη χρήση της εξίσωσης Schwartz (η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κρεατινίνης πρέπει να ελεγχθεί από τοπικό εργαστήριο).

Η θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR < 50 ml/min/1,73 m² αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς με eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία στη δόση που ορίζεται σύμφωνα με τον πίνακα 3.

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

Διάρκεια χρήσης

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

Παράλειψη δόσης

Μια δόση ετεξλικής δαβιγατράνης που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την από επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Εντός χρονικού διαστήματος που είναι μικρότερο των 6 ωρών πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η χαμένη δόση θα πρέπει να παραλείπεται.

Δεν πρέπει να λαμβάνεται ποτέ διπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλείφθηκαν.

Διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης

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

Αλλαγή

Αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξλική δαβιγατράνη:

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν από το χρονικό σημείο στο οποίο θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή στο χρονικό σημείο της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν VKA 3 ημέρες πριν από τη διακοπή της ετεξελικής δαβιγατράνης.

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

VKA σε ετεξελική δαβιγατράνη:

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

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

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

Θα πρέπει να δίνονται συστάσεις στους ασθενείς να μην ανοίγουν το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

Για παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 8 ετών ή για μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς οι οποίοι έχουν δυσκολία στην κατάποση ή δεν ξέρουν πώς να καταπίνουν, διατίθενται στην αγορά άλλες κατάλληλες για την ηλικία δοσολογικές μορφές όπως:

- Τα επικαλυμμένα κοκκία ετεξελικής δαβιγατράνης τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή.
- Η Ετεξελική δαβιγατράνη κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 ml/min) σε ενήλικους ασθενείς
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστούς ή πιθανολογούμενους κισσούς του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές.
- Συγχρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, rivaroxaban, apixaban κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές αφορούν την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2), όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5).

- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη θεραπεία με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς της P-gr: συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

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

Για ενήλικους ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαβιγατράνης, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη. Για ενήλικους ασθενείς, το πρόσφατο ολικό αίμα ή το πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, το συμπύκνωμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), τα συμπυκνώματα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων αποτελούν άλλες δυνατές επιλογές (βλέπε επίσης παράγραφο 4.9).

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

Παράγοντες κινδύνου

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

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

	Παράγοντας κινδύνου
Φαρμακοδυναμικοί και φαρμακοκινητικοί παράγοντες	Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα της δαβιγατράνης στο πλάσμα	Μείζονες: <ul style="list-style-type: none"> • Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικους ασθενείς (30-50 ml/min CrCL) • Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5) • Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα της P-gr

	(π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και ticagrelor, βλ. παράγραφο 4.5) <u>Ελάσσονες:</u> <ul style="list-style-type: none"> Χαμηλό σωματικό βάρος (< 50 kg) σε ενήλικους ασθενείς
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη ΜΣΑΦ SSRI ή SNRI Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none"> Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότητας Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

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

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

Προφυλάξεις και διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας

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

Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

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

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

Στενή κλινική επιτήρηση

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας συνιστάται καθ όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 4 παραπάνω). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν η ετεξλική δαβιγατράνη συγχρησιμοποιείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς της P-gr) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Διακοπή της ετεξελικής δαβιγατράνης

Ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτουν την ετεξελική δαβιγατράνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

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

Χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

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

Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Παρόλο που αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με τη δαβιγατράνη αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στη δαβιγατράνη παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1). Η δοκιμασία διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετεξελική δαβιγατράνη και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις του INR. Επομένως, δεν θα πρέπει να διεξάγονται δοκιμασίες INR.

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

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

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

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

Το ενδεχόμενο χρήσης ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να εξεταστεί εάν ο ασθενής έχει τιμή dTT, ECT ή

aPTT που δεν υπερβαίνει το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) σύμφωνα με το τοπικό εύρος αναφοράς.

Εγχειρήσεις και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν ετεξλική δαβιγατράνη και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές διαδικασίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να απαιτούν προσωρινή διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης.

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη κατά την καρδιομετατροπή. Η αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη (150 mg δύο φορές την ημέρα) δεν χρειάζεται να διακοπή σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

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

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

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Μια εγχείρηση/επέμβαση θα πρέπει να αναβάλλεται, εάν είναι δυνατόν, για τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δεν μπορεί να καθυστερήσει ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με το επείγον της επέμβασης.

Εκλεκτική εγχείρηση

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

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

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

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

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

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

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

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση

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

Ο κίνδυνος των ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων μπορεί να είναι αυξημένος σε περιπτώσεις τραυματικής ή επαναλαμβανόμενης παρακέντησης και από την παρατεταμένη χρήση των επισκληρίδιων καθετήρων. Μετά την απομάκρυνση ενός καθετήρα, ένα διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών πρέπει να παρέλθει πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης της ετεξλικής δαβιγατράνης. Για αυτούς τους ασθενείς απαιτείται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων.

Μετεγχειρητική φάση

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

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

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

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για την ετεξλική δαβιγατράνη σε αυτούς τους ασθενείς και ως εκ τούτου αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 ULN αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου η χρήση της ετεξλικής δαβιγατράνης δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσο που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

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

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα άμεσης δράσης από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (DOAC), συμπεριλαμβανομένου της ετεξλικής δαβιγατράνης, δεν συνιστώνται για ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης οι οποίοι έχουν διαγνωσθεί με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με άμεσης δράσης από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά (DOAC) μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης K.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)

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

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

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

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

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

Πίνακας 8: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<i>Αναστολείς της P-gr</i>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοконаζόλη	Η κετοконаζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} της δαβιγατράνης κατά 2,38 φορές και 2,35 φορές, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και κατά 2,53 φορές και 2,49 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοконаζόλης μία φορά την ημέρα.
Δρονεδρόνη	Όταν η ετεξλική δαβιγατράνη και η δρονεδρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400 mg δρονεδρόνης δύο φορές ημερησίως, και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> , μπορεί να αναμένεται παρόμοια επίδραση όπως με την κετοконаζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξλικής δαβιγατράνης με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gr γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση της δαβιγατράνης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
Tacrolimus	Έχει βρεθεί <i>in vitro</i> ότι το tacrolimus έχει παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που παρατηρείται με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Η ετεξλική δαβιγατράνη δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (everolimus) υποδεικνύουν ότι η αναστολή της P-gr από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς αναστολείς της P-gr.
<i>Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</i>	
Βεραπαμίλη	Όταν η ετεξλική δαβιγατράνη (150 mg) συγχορηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C_{max} και η AUC της δαβιγατράνης αυξήθηκαν, αλλά το μέγεθος αυτής

	<p>της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με τον χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p> <p>Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε δαβιγατράνη παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μία ώρα πριν από την πρόσληψη της ετεξιλικής δαβιγατράνης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 2,8 φορές και της AUC κατά περίπου 2,5 φορές). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,9 φορές και της AUC κατά περίπου 1,7 φορές) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,6 φορές και της AUC κατά περίπου 1,5 φορές).</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά την ετεξιλική δαβιγατράνη (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,1 φορές και της AUC κατά περίπου 1,2 φορές). Αυτό εξηγείται από την ολοκληρωμένη απορρόφηση της δαβιγατράνης μετά από 2 ώρες.</p>
Αμιωδαρόνη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε με εφάπαξ δόση 600 mg αμιωδαρόνης από του στόματος, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η δυνατότητα αλληλεπίδρασης μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κινιδίνη	Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές AUC _{t,ss} και C _{max,ss} της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κλαριθρομυκίνη	Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με ετεξιλική δαβιγατράνη σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 1,19 φορές και της C_{max} κατά περίπου 1,15 φορές.
Ticagrelor	Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C_{max} της δαβιγατράνης αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στη δαβιγατράνη είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα.
Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλλει σε κάποιο βαθμό την P-gp, αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η ετεξιλική

	δαβιγατράνη συγχορηγείται με ποσακοναζόλη.
<i>Επαγωγείς της P-gr</i>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.</i>	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις δαβιγατράνης. Η προ-χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο της δαβιγατράνης και τη συνολικής έκθεση κατά 65,5 % και 67 % αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στη δαβιγατράνη πλησίον του σημείου αναφοράς κατά την ημέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.
<i>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</i>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης	Αυτοί επηρεάζουν την P-gr (είτε ως επαγωγείς είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη αγωγή με την ετεξλική δαβιγατράνη.
<i>Υπόστρωμα της P-gr</i>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν η ετεξλική δαβιγατράνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στη δαβιγατράνη.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχει καθόλου ή υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία με τις παρακάτω αγωγές οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με την ετεξλική δαβιγατράνη: αντιπηκτικά όπως μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) και παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux, desirudin), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης K, rivaroxaban ή άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3) και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, prasugrel, ticagrelor, δεξτράνη και σουλφινπυραζόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις αναγκαίες να διατηρήσει έναν κεντρικό φλεβικό ή αρτηριακό καθετήρα ανοιχτό ή κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.3).

Πίνακας 9: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

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

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Πίνακας 10: Άλλες αλληλεπιδράσεις

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

Αλληλεπιδράσεις που συνδέονται με την ετεξλική δαβιγατράνη και το μεταβολικό προφίλ της δαβιγατράνης

Η ετεξλική δαβιγατράνη και τη δαβιγατράνη δεν μεταβολίζονται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 και δεν έχουν *in vitro* επιδράσεις στα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, σχετικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένονται με τη δαβιγατράνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dabigatran etexilate/Stada.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Dabigatran etexilate/Stada σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το Dabigatran etexilate/Stada δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ετεξλική δαβιγατράνη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές συνολικά σε 64.000 ασθενείς περίπου· από αυτούς, περίπου 35.000 ασθενείς έλαβαν αγωγή με την ετεξλική δαβιγατράνη. Συνολικά, το 22 % των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν αγωγή για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής (μακροχρόνια θεραπεία για έως 3 έτη), το 14 % των ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ και το 15 % των ασθενών που έλαβαν αγωγή για πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

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

Από τη στιγμή που οι πληθυσμοί των ασθενών που έλαβαν αγωγή για τις τρεις ενδείξεις δεν είναι συγκρίσιμοι και τα αιμορραγικά συμβάντα κατανέμονται σε διάφορες Κατηγορίες Οργανικού Συστήματος (SOC), η περιληπτική περιγραφή μείζονος και οποιασδήποτε αιμορραγίας κατανεμήθηκε ανά ένδειξη και παρέχεται στους πίνακες 12-15 παρακάτω.

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 11 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίσθηκαν από τις μελέτες και τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά στις ενδείξεις της πρόληψης θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, και στις μελέτες για τη θεραπεία ΕΒΦΘ/ΠΕ και την πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ. Είναι ταξινομημένες ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 11: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συχνότητα	
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος / Προτιμώμενος όρος.	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή	Θεραπεία ΕΒΦΘ/ΠΕ και πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Αναιμία	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αιματοκρίτης μειωμένος	Σπάνιες	Μη γνωστές
Ουδετεροπενία	Μη γνωστές	Μη γνωστές

Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες	Σπάνιες
Αγγειοοίδημα	Σπάνιες	Σπάνιες
Κνίδωση	Σπάνιες	Σπάνιες
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Ενδοκρανική αιμορραγία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές		
Αιμάτωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
Επίσταξη	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Συχνές	Όχι συχνές
Διάρροια	Συχνές	Όχι συχνές
Δυσπεψία	Συχνές	Συχνές
Ναυτία	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές	Συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Δυσφαγία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Σπάνιες	Όχι συχνές
Υπερχοληρυθριναιμία	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Αιμορραγία δέρματος	Συχνές	Συχνές
Αλωπεκία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Αίμαρθρο	Σπάνιες	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Ουρογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		

Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες	Σπάνιες
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		
Αιμορραγικός τραυματισμός	Σπάνιες	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες	Σπάνιες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγικές αντιδράσεις

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

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

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

Ο πίνακας 12 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας κατανεμημένα σε επεισόδια μείζονος αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας στην κύρια μελέτη για τον έλεγχο της πρόληψης του θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Πίνακας 12: Επεισόδια αιμορραγίας σε μία μελέτη για τον έλεγχο της πρόληψης θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή

	Ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαίοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Μείζων αιμορραγία	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Ενδοκρανιακή	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)

αιμορραγία			
Γαστρεντερική αιμορραγία	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Θανατηφόρος αιμορραγία	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Ελάσσων αιμορραγία	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)

Άτομα τυχαιοποιημένα σε ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα ή 150 mg δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με βαρφαρίνη [$p < 0,05$]. Και οι δύο περιεκτικότητες της ετεξλικής δαβιγατράνης είχαν επίσης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό συνολικής αιμορραγίας. Άτομα τυχαιοποιημένα σε 110 mg ετεξλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 0,81 [$p = 0,0027$]). Άτομα τυχαιοποιημένα σε 150 mg ετεξλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για μείζονες γαστρεντερικές αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 1,48 [$p = 0,0005$]). Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς ≥ 75 ετών.

Το κλινικό όφελος της δαβιγατράνης σε σχέση με την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής και τον μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη διατηρείται σε μεμονωμένες υποομάδες, π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία, συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα όπως αντιαιμοπεταλιακά ή αναστολείς της P-gr. Καθώς ορισμένες υποομάδες ασθενών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας όταν λαμβάνουν αγωγή με αντιπηκτικό, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας για τη δαβιγατράνη οφείλεται στη γαστρεντερική αιμορραγία, που συνήθως εμφανίζεται μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ετεξλική δαβιγατράνη.

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

Ο πίνακας 13 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στις συγκεντρωτικές κύριες μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ). Στις συγκεντρωτικές μελέτες τα κύρια τελικά σημεία ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας, της μείζονος ή κλινικά σχετικής αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε ονομαστικό επίπεδο άλφα 5 %.

Πίνακας 13: Επεισόδια αιμορραγίας στις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)

	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95 %)
Ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για την ασφάλεια	2.456	2.462	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Ενδοκρανιακή	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)

αιμορραγία			
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα/κλινικά σχετική αιμορραγία	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

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

Ο πίνακας 14 παρουσιάζει επεισόδια αιμορραγίας στην κύρια μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) Ορισμένα αιμορραγικά συμβάντα (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα (ΜΒΕ/CRΒΕ), οποιαδήποτε αιμορραγία) ήταν σημαντικά λιγότερα σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5 % σε ασθενείς που λάμβαναν ετεξλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη.

Πίνακας 14: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)

	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95 %)
Ασθενείς υπό θεραπεία	1.430	1.426	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Μη μετρήσιμο*
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Μη μετρήσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Μη μετρήσιμο*
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα /κλινικά σχετική αιμορραγία	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87, 2,20)

*Ο λόγος κινδύνου (Hazard Ratio, HR) δεν μπορεί να εκτιμηθεί, καθώς δεν υπάρχει συμβάν

σε οποιαδήποτε ομάδα/θεραπεία

Ο πίνακας 15 παρουσιάζει επεισόδια αιμορραγίας στην κύρια μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) Το ποσοστό του συνδυασμού μειζόνων αιμορραγικών συμβάντων / κλινικά σχετικών αιμορραγικών συμβάντων (ΜΒΕ/CRΒΕ) και το ποσοστό οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5 % σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν ετεξλική δαβιγατράνη.

Πίνακας 15: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)

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

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

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της ετεξλικής δαβιγατράνης στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς μελετήθηκε σε δύο δοκιμές φάσης III (DIVERSITY και 1160.108). Συνολικά, 328 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν αγωγή με την

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

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

Συνολικά, 26 % από τους παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με την ετεξλική δαβιγατράνη για ΦΘΕ και για πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο πίνακας 16 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από τις μελέτες στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Είναι ταξινομημένες ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 16: Ανεπιθύμητες ενέργειες

SOC / Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αναιμία	Συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Ουδετεροπενία	Όχι συχνές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστές
Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές
Κνίδωση	Συχνές
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανική αιμορραγία	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	Συχνές
Αιμορραγία	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές
Κοιλιακό άλγος	Όχι συχνές
Διάρροια	Συχνές
Δυσπεψία	Συχνές

Ναυτία	Συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Μη γνωστές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Μη γνωστές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Συχνές
Έμετος	Συχνές
Δυσφαγία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Μη γνωστές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουρογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Μη γνωστές
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Μη γνωστές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Μη γνωστές

Αιμορραγικές αντιδράσεις

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: <https://www.eof.gr>
<https://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

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

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με την ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η αιτία της αιμορραγίας. Ανάλογα με την κλινική κατάσταση, θα πρέπει να δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού,

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

Για ενήλικους ασθενείς σε περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Dabigatran etexilate/Stada, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind, ιδارουσιζουμάμπη) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση του Dabigatran etexilate/Stada (βλ. Παράγραφο 4.4).

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες σε πειραματόζωα *in vivo* και *ex vivo* έχουν καταδείξει αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα και αντιπηκτική δραστηριότητα της δαβιγατράνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και της ετεξλικής δαβιγατράνης μετά την από του στόματος χορήγηση σε διάφορα μοντέλα θρόμβωσης σε ζώα.

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της δαβιγατράνης στο πλάσμα και στον βαθμό της αντιπηκτικής δράσης με βάση τις μελέτες φάσης II. Η δαβιγατράνη παρατείνει τον χρόνο θρομβίνης (TT), τον χρόνο πήξεως μετρούμενο με εκαρίνη (ECT) και τον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)

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

Η δοκιμασία ECT μπορεί να παράσχει μία άμεση μέτρηση της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

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

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποτεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής

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

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

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

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

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

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

Στους ασθενείς υπό θεραπεία για ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg ετεξλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης, που μετρήθηκε εντός 10-16 ωρών μετά τη δόση, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg δαβιγατράνης το βράδυ), ήταν 59,7 ng/ml, με εύρος 38,69-4,5 ng/ml (25ο-75ο ποσοστιαίο εύρος). Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ με 150 mg ετεξλικής δαβιγατράνης δύο φορές την ημέρα,

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εθνοτική προέλευση

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

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

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

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

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

Οι πίνακες 17-19 παρουσιάζουν λεπτομέρειες από αποτελέσματα-κλειδιά στο συνολικό πληθυσμό:

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

	Ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Εγκεφαλικό επεισόδιο			

κα/ή συστηματική εμβολή			
Συχνότητες εμφάνισης (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Ποσοστό κινδύνου σε σχέση με τη βαρφαρίνη (95 % CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Ανωτερότητα της τιμής p	p=0,2721	p=0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

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

	Ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαίοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Συχνότητες εμφάνισης (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95 % CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Τιμή p	0,3553	0,0001	
Συστηματική εμβολή			
Συχνότητες εμφάνισης (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95 % CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Τιμή p	0,3099	0,1582	
Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Συχνότητες εμφάνισης (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Τιμή p	0,3138	0,0351	
Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Συχνότητες εμφάνισης (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95 % CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Τιμή p	0,0001	< 0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

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

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

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Οι πίνακες 20-21 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους σχετικούς υποπληθυσμούς:

Για το πρωτεύον τελικό σημείο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή, δεν αναγνωρίστηκαν υποομάδες (δηλαδή ανάλογα με ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, νεφρική λειτουργία, εθνότητα κ.λπ.) με διαφορετική αναλογία κινδύνου σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

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

Τελικό σημείο	Ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ και < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ και < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ και < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

Για το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας υπήρχε μια αλληλεπίδραση της επίδρασης της θεραπείας με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας με δαβιγατράνη σε σύγκριση με βαρφαρίνη αυξήθηκε με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν

υψηλότερος σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασιάζει τα ποσοστά μειζόνων αιμορραγικών επεισοδίων τόσο με η ετεξλική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση των θεραπευτικών επιδράσεων με τις υποομάδες της νεφρικής λειτουργίας και της βαθμολογίας CHADS₂.

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

Τελικό σημείο	Ετεξλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ και < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ και < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ και < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Χρήση κλοπιδογρέλης	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

Η μελέτη επέκτασης της RE-LY (RELY-ABLE) παρείχε πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για μια ομάδα ασθενών οι οποίοι συνέχισαν την ίδια δόση ετεξλικής δαβιγατράνης όπως ορίσθηκαν στη δοκιμή RE-LY. Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για τη δοκιμή RELY-ABLE εάν δεν είχαν διακόψει μόνιμα το υπό μελέτη φάρμακο τη χρονική στιγμή της τελευταίας επίσκεψής τους στη μελέτη RE-LY. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια διπλά-τυπλή δόση ετεξλικής δαβιγατράνης τυχαία καταναμετημένοι στη RE-LY, για έως 43 μήνες παρακολούθησης μετά τη RE-LY (συνολικός μέσος χρόνος παρακολούθησης RE-LY + RELY-ABLE: 4,5 έτη). Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ανέρχονται σε 5.897, αντιπροσωπεύοντας το 49 % των ασθενών που αρχικά ορίσθηκαν τυχαία να λαμβάνουν ετεξλική δαβιγατράνη στη RE-LY και το 86 % των ασθενών που ήταν κατάλληλοι για τη RELY-ABLE.

Κατά τη διάρκεια των πρόσθετων 2,5 ετών αγωγής στη RELY-ABLE, με ένα μέγιστο έκθεσης άνω των 6 ετών (συνολική έκθεση στη RE-LY + RELY-ABLE), επιβεβαιώθηκε το μακροχρόνιο προφίλ ασφαλείας της ετεξλικής δαβιγατράνης και για τις δύο υπό δοκιμή δόσεις των 110 mg δύο φορές την ημέρα και των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας.

Η συχνότητα των συμβάντων έκβασης, συμπεριλαμβανομένων των μειζόνων αιμορραγιών και άλλων αιμορραγικών συμβάντων, ήταν σε συμφωνία με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη RE-LY.

Δεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες

Μια μη παρεμβατική μελέτη (GLORIA-AF), προοπτικά συγκέντρωσε (στη δεύτερη φάση της) δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με MBKM που λάμβαναν ετεξλική δαβιγατράνη σε πραγματικές συνθήκες. Η μελέτη συμπεριέλαβε 4.859 ασθενείς που λάμβαναν ετεξλική δαβιγατράνη (55 % σε θεραπεία με 150 mg δύο φορές ημερησίως, 43 % σε θεραπεία με 110 mg δύο φορές ημερησίως, 2 % σε θεραπεία με 75 mg δύο φορές ημερησίως). Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 2 χρόνια. Οι μέσες βαθμολογίες

CHADS₂ και HAS-BLED ήταν 1,9 και 1,2, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης υπό θεραπεία ήταν 18,3 μήνες. Μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 0,97 ανά 100 ασθενείς-έτη. Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,46 ανά 100 ασθενείς-έτη, ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,17 ανά 100 ασθενείς-έτη και γαστρεντερική αιμορραγία σε 0,60 ανά 100 ασθενείς-έτη. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάστηκε σε 0,65 ανά 100 ασθενείς-έτη.

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

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

Ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή

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

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

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής ετικέτας, τυφλοποιημένου τελικού σημείου (PROBE) (Φάσης IIIb) για την αξιολόγηση της διπλής θεραπείας με ετεξλική δαβιγατράνη (110 mg ή 150 mg δύο φορές ημερησίως) συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor (ανταγωνιστής του P2Y12) έναντι της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (προσαρμοσμένη αναλόγως ενός INR 2,0-3,0) συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor και ακετυλοσαλικυλικό οξύ διενεργήθηκε σε 2.725 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (RE-DUAL PCI). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή θεραπεία με ετεξλική δαβιγατράνη 110

mg δύο φορές ημερησίως, διπλή θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως ή τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών (ηλικίας ≥ 80 ετών για όλες τις χώρες, ηλικίας ≥ 70 ετών για την Ιαπωνία) ορίστηκαν τυχαία στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg ή στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα συνδυασμένο τελικό σημείο μειζόνων αιμορραγιών με βάση τον ορισμό του ISTH ή κλινικά σχετικού μη μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	1,49, 2,62	1,52, 2,66
----------------------------	------------	------------

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

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

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

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

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

	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς υπό θεραπεία	1430	1426
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετιζόμενοι με ΦΘΕ θάνατοι	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95 %)	1,44 (0,78, 2,64)	
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,85	
Ασθενείς με συμβάν στους 18 μήνες	22	17
Συγκεντρωτικός κίνδυνος στους 18 μήνες (%)	1,7	1,4
Διαφορά κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (%)	0,4	
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %		
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,8	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	2,12, 3,95	1,77, 3,48

Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Συμπτωματικοί με ΠΕ	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Σχετιζόμενοι με ΦΘΕ θάνατοι	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,69, 1,90	0,80, 2,07

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

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

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

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

	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο
Ασθενείς υπό θεραπεία	681	662
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Λόγος κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου (διάστημα εμπιστοσύνης 95 %)	0,08 (0,02, 0,25)	
Τιμή p για ανωτερότητα	< 0,0001	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)

υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας		
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Συμπτωματικοί με ΠΕ	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Σχετιζόμενοι με ΦΘΕ θάνατοι	0 (0)	0 (0)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Ανεξήγητοι θάνατοι	0 (0)	2 (0,3 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	0 (0)	2 (0,3 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,00, 0,54	0,04, 1,09

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει παράταση στην υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει ετεξλική δαβιγατράνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ένδειξη της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η μελέτη DIVERSITY διενεργήθηκε για να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ετεξλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με το πρότυπο περίθαλψης (SOC) για τη θεραπεία

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

Συνολικά, 267 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν. Από αυτούς, 176 έλαβαν αγωγή με ετεξλική δαβιγατράνη και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 τυχαιοποιημένος ασθενής δεν έλαβε αγωγή). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως κάτω των 12 ετών και 35 ασθενείς ήταν ηλικίας μικρότερης των 2 ετών.

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

Τεκμηριωμένες μείζονες αιμορραγίες αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (2,3 %) στην ομάδα της ετεξλικής δαβιγατράνης και 2 ασθενείς (2,2 %) στην ομάδα του SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. 38 ασθενείς (21,6 %) στο σκέλος της ετεξλικής δαβιγατράνης και 22 ασθενείς (24,4 %) στο σκέλος του SOC είχαν οποιοδήποτε τεκμηριωμένο αιμορραγικό επεισόδιο, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ελάσσονα. Το συνδυασμένο τελικό σημείο του τεκμηριωμένου μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος (CRNM) αιμορραγίας (κατά τη διάρκεια της αγωγής) αναφέρθηκε για 6 (3,4 %) ασθενείς στην ομάδα της ετεξλικής δαβιγατράνης και 3 (3,3 %) ασθενείς στην ομάδα του SOC.

Μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, ασφάλειας, προοπτική, κούρτης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (1160.108) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας της ετεξλικής δαβιγατράνης για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Οι ασθενείς που απαιτούσαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής αγωγής για επιβεβαιωμένη ΦΘΕ (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξλικής δαβιγατράνης μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν την υποτροπή της ΦΘΕ, μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά επεισόδια) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη τυφλοποιημένη επιτροπή τεκμηρίωσης.

Συνολικά, 214 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη· μεταξύ αυτών, 162 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 1 (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών), 43 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 2 (ηλικίας

από 2 έως κάτω των 12 ετών) και 9 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 3 (από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 2 ετών). Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4 %) είχαν μια επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης υποτροπιάζουσα ΦΘΕ εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιβεβαιωμένα μέσω τεκμηρίωσης αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής αναφέρθηκαν για 48 ασθενείς (22,5 %) εντός των πρώτων 12 μηνών. Η πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν ελάσσονα. Σε 3 ασθενείς (1,4 %), ένα επιβεβαιωμένο μέσω τεκμηρίωσης μείζον αιμορραγικό επεισόδιο συνέβη εντός των πρώτων 12 μηνών. Για 3 ασθενείς (1,4 %), επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης CRNM αιμορραγία αναφέρθηκε εντός των πρώτων 12 μηνών.

Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια λήψης της αγωγής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4 %) ανέπτυξαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) ή παρουσίασαν επιδείνωση του PTS εντός των πρώτων 12 μηνών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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

Απορρόφηση

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

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της ετεξλικής δαβιγατράνης αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα κατά 2 ώρες.

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

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Αποβολή

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

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

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

Πίνακας 25: Χρόνος ημιζωής της συνολικής δαβιγατράνης σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL) [ml/min]	Μέσος g (gCV %, εύρος) χρόνος ημισείας ζωής [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %, 11,0-21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7 %, 11,7-34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5 %, 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3 %, 21,6-35,0)

Επιπροσθέτως, η έκθεση στη δαβιγατράνη (στο κατώτερο και στο μέγιστο επίπεδο)

αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής ετικέτας σε ασθενείς με MBKM με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 15-30 ml/min) που λάμβαναν ετεξλική δαβιγατράνη 75 mg δύο φορές την ημέρα.

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

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

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

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

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Σωματικό βάρος

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

Φύλο

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

Εθνοτική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές δια-εθνοτικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών ως προς τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της δαβιγατράνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

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

Η δαβιγατράνη, το δραστικό τμήμα του ετεξλική δαβιγατράνη μεθανοσουλφονική, παραμένει σταθερό σε συνθήκες φυσικού περιβάλλοντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ

Αραβικό κόμμι

Υπρομελλόζη 2910

Διμεθικόνη 350

Τάλκης

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κέλυφος καψακίου

Καρραγενάνη

Χλωριούχο κάλιο

Διοξείδιο τιτανίου (E-171)

Υπρομελλόζη 2910

FD&C Blue 2/Ινδικοκαρμίνιο (E-132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Aluminium/OPA-ALU-PVC διάτρητες κυψέλες μονής δόσης των 10 × 1 σκληρών καψακίων. Κάθε κουτί περιέχει 10, 30 ή 60 σκληρά καψάκια.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 60 × 1 σκληρών καψακίων (180 σκληρά καψάκια). Κάθε μεμονωμένη συσκευασία της πολυσυσκευασίας περιέχει 6 Aluminium/OPA-ALU-PVC διάτρητες κυψέλες μονής δόσης των 10 × 1 σκληρών καψακίων.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 50 × 1 σκληρών καψακίων (100 σκληρά καψάκια). Κάθε μεμονωμένη συσκευασία της πολυσυσκευασίας περιέχει 5 Aluminium/OPA-ALU-PVC διάτρητες κυψέλες μονής δόσης των 10 × 1 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όταν βγάζετε τα καψάκια Dabigatran etexilate/Stada από τη συσκευασία κυψέλης, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες:

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

100016/29-08-2024

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29-08-2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Αύγουστος 2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.