

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 75 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει ετεξιλική δαβιγατράνη μεθανοσουλφονική ισοδύναμη με 75 mg ετεξιλική δαβιγατράνη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Καψάκιο μεγέθους «2» (περίπου 18 × 6 mm) με λευκό αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «MD» και λευκό, αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «75» με μαύρο μελάνι, που περιέχει μείγμα λευκών έως κιτρινωπών σφαιριδίων και κοκκίων ανοιχτού κίτρινου χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Θεραπεία των ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τον χρόνο που το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή 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 σκληρά καψάκια Dabigatran etexilate Accord μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρά. Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές ενδέχεται να είναι καταλληλότερες για τη χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως τα επικαλυμμένα κοκκία τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή.

Κατά την αλλαγή μεταξύ των μορφών, η συνταγογραφημένη δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αλλάξει. Η δόση που αναφέρεται στον αντίστοιχο δοσολογικό πίνακα μιας μορφής πρέπει να συνταγογραφείται 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 ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

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

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

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

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

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

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) πριν την έναρξη της αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη για να 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 αγωγής (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

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

Παράλειψη δόσης

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

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

Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

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

Αλλαγή

Αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξιλική δαβιγατράνη:

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν τον χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

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

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί όπως υποδεικνύεται στον πίνακα 1 (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση η ετεξιλική 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 ετεξιλικής 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 προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

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

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

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

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

Πίνακας 2: Εφάπαξ και συνολική ημερήσια δόση 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 του ενός καψακίων:

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

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής

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

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

Ασθενείς με eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 2.

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

Διάρκεια χρήσης

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

Παράλειψη δόσης

Μια δόση ετεξιλική δαβιγατράνη που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Για χρόνο μικρότερο των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η χαμένη δόση δεν θα πρέπει να ληφθεί.

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

Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

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

Αλλαγή

Αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξιλική δαβιγατράνη :

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν τον χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

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

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

VKA σε ετεξιλική δαβιγατράνη :

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

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόμαστε να μην ανοίγουν το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) σε ενήλικες ασθενείς
- eGFR <50 ml/min/1,73 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 κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί 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 είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2), όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gp: 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 ετεξιλική δαβιγατράνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή με ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση μέσω αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.

Αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη θεραπεία. Μια ανεξήγητη πτώση στην αιμοσφαιρίνη και/ή στον αιματοκρίτη ή στην αρτηριακή πίεση θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση του σημείου αιμορραγίας.

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης της δαμπιγκατράνης, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδارουσιζουμάμη.

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

Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαμπιγκατράνη. Για ενήλικες ασθενείς, πρόσφατο ολικό αίμα ή πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, πυκνό σκεύασμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), πυκνά σκευάσματα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων είναι άλλες δυνατές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

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

Παράγοντες κινδύνου

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

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

	Παράγοντας κινδύνου
Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος της δαμπιγκατράνης	<u>Μείζονες:</u> • Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς (30-50 ml/min CrCL) • Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5) • Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και ticagrelor, βλ. παράγραφο 4.5) <u>Ελάσσονες:</u> • Χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) σε ενήλικες ασθενείς
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)	• Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη • ΜΣΑΦ • SSRIs ή SNRIs • Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	• 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 ενήλικες ασθενείς <50 kg (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Προφυλάξεις και διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας

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

Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

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

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

Στενή κλινική επιτήρηση

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας συνιστάται κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 3 παραπάνω). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχορηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς P-gp) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

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

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας και μπορεί να εξεταστεί η χρήση του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδιουσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδιουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαμπιγκατράνη.

Χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

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

Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

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

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δοκιμασία διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε ετεξιλική δαβιγατράνη και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται.

Ο πίνακας 4 δείχνει τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Τα αντίστοιχα όρια για παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστά (βλ. παράγραφο 5.1).

Πίνακας 4: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	Ουδός
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	Δεν υπάρχουν δεδομένα
aPTT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>1,3
INR	Δε θα πρέπει να διεξάγεται

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

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

Εγχείρηση και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν ετεξιλική δαβιγατράνη και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές μεθόδους βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να χρειάζονται προσωρινή διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

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

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

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

Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαμπιγκατράνη.

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

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

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

Εκλεκτική εγχείρηση

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

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

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

Νεφρική λειτουργία (CrCL σε ml/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν την εκλεκτική εγχείρηση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μείζων επέμβαση	Συνήθης κίνδυνος
≥80	~ 13	2 ημέρες πριν	24 ώρες πριν

≥50-<80	~ 15	2-3 ημέρες πριν	1-2 ημέρες πριν
≥30-<50	~ 18	4 ημέρες πριν	2-3 ημέρες πριν (>48 ώρες)

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

Πίνακας 6: 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/επισκληρίδιο 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 τη χορήγηση της πρώτης δόσης της ετεξιλικής δαβιγατράνης. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων.

Μετεγχειρητική φάση

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

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης, ιδίως ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. επίσης πίνακα 3), πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

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

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη ετεξιλική δαβιγατράνη σε αυτούς τους ασθενείς και ως εκ τούτου θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή.

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα >2 της Ανώτερης Φυσιολογικής Τιμής (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 ετεξιλικής δαβιγατράνης δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

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

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως ετεξιλική δαβιγατράνη, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο (παιδιατρική ΦΘΕ)

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Έκδοχα

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Η ετεξιλική δαβιγατράνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gp. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gp (βλ. πίνακα 7) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος δαμπιγκατράνης.

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

Πίνακας 7: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<u>Αναστολείς P-gp</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοконаζόλη	Η κετοконаζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές της δαμπιγκατράνης AUC _{0-∞} και C _{max} 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.
Δρονεδαρόνη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές δαμπιγκατράνης $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} 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 κετοконаζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gp γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση της δαμπιγκατράνης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
Tacrolimus	Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει <i>in vitro</i> παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gp όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gp (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gp από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gp αναστολείς.
<i>Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</i>	
Βεραπαμίλη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη (150 mg) συγχρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C_{max} και η AUC δαμπιγκατράνης αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε δαμπιγκατράνη παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίνης χορηγούμενης μία ώρα πριν 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 βεραπαμίνης (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 τη 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.
Αμιωδαρόνη	Όταν τη ετεξιλική δαβιγατράνη συγχρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600 mg από το στόμα αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} δαμπιγκατράνης αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κινιδίνη	Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές $AUC_{t,ss}$ και $C_{max,ss}$ δαμπιγκατράνης 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.
Τικαγρελόρη	Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg τικαγρελόρη, η AUC και η C_{max} της δαμπιγκατράνης αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις τικαγρελόρης 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στη δαμπιγκατράνη είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg τικαγρελόρη και 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την AUC_{τ,ss} και της $C_{max,ss}$ της δαμπιγκατράνης μειώθηκε κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγούμενη μόνη της. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της AUC_{τ,ss} και της $C_{max,ss}$ της δαμπιγκατράνης μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη ετεξιλική 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 τικαγρελόρη δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη αύξησε την προσαρμοσμένη AUC_{τ,ss} και τη $C_{max,ss}$ 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγούμενο μόνο του.
οσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gp αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.
<u>Επαγωγείς της P-gp</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις δαμπιγκατράνη. Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του δαμπιγκατράνη και της συνολικής έκθεσης κατά 65,5% και 67% αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στη δαμπιγκατράνη πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.
<u>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται	
π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους	Αυτοί επηρεάζουν την P-gp (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με το ετεξιλική δαβιγατράνη.

αναστολείς πρωτεάσης	
<u>Υπόστρωμα της P-gp</u>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στη δαμπιγκατράνη.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχει ή υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία με τις παρακάτω αγωγές οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με τη ετεξιλική δαβιγατράνη: αντιπηκτικά όπως Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) και παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινόξη, δεσιρουδίνη), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, ριβαροξαμπάνη ή άλλα από στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3) και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα όπως, ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη, δεξτράνη και σουλφινπυραζόνη (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Πίνακας 8: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

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

<u>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)</u>	
SSRIs, SNRIs	Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε όλες τις ομάδες θεραπείας μιας κλινικής δοκιμής φάσης III που σύγκρινε την ετεξιλική δαβιγατράνη με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (RE-LY).
<u>Ουσίες που επηρεάζουν το γαστρικό pH</u>	
Παντοπραζόλη	Όταν το ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην AUC της δαμπιγκατράνης περίπου 30%. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με ετεξιλική δαβιγατράνη σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχωρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας της ετεξιλικής δαβιγατράνης.
Ρανιτιδίνη	Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με ετεξιλική δαβιγατράνη δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης της δαμπιγκατράνης

Αλληλεπιδράσεις συνδεδεμένες με τη ετεξιλική δαβιγατράνη και το μεταβολικό προφίλ της δαμπιγκατράνης.

Η ετεξιλική δαβιγατράνη και η δαμπιγκατράνη 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 δαμπιγκατράνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε έγκυες γυναίκες.

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

Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα στην επίδραση της δαμπιγκατράνης στα βρέφη κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

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

4.7 Επίδρασεις 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 περίπου 64.000 ασθενείς· από αυτούς, περίπου 35.000 ασθενείς έλαβαν αγωγή με το ετεξλική δαβιγατράνη.

Σε ενεργά ελεγχόμενες δοκιμές πρόληψης ΦΘΕ 6.684 ασθενείς έλαβαν 150 mg ή 220 mg ετεξλική δαβιγατράνη την ημέρα.

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

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 10 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες κατά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης 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 10: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Συχνές
Αναιμία	Όχι συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Σπάνιες
Ουδετεροπενία	Μη γνωστές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές

Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες
Αγγειοοίδημα	Σπάνιες
Κνίδωση	Σπάνιες
Εξάνθημα	Σπάνιες
Κνησμός	Σπάνιες
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία τραύματος	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	Όχι συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Όχι συχνές
Διάρροια	Όχι συχνές
Ναυτία	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Σπάνιες
Γαστροοισοφαγίτιδα	Σπάνιες
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Σπάνιες
Κοιλιακό άλγος	Σπάνιες
Δυσπεψία	Σπάνιες
Δυσφαγία	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Συχνές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Όχι συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες
Αιματηρό έκκριμα	Σπάνιες
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Μετεγχειρητικό αιμάτωμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία μετά από επέμβαση	Όχι συχνές
Μετεγχειρητικό έκκριμα	Όχι συχνές
Έκκριση από τραύμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες

Μετεγχειρητική αναιμία	Σπάνιες
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	
Παροχέτευση τραύματος	Σπάνιες
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 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 τη ετεξιλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της VKA. Επομένως, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική επιτήρηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχουν αξία στην ανίχνευση της λανθάνουσας αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή που επηρεάζει την αιμόσταση ή ισχυρούς αναστολείς P-gp (βλ. παράγραφο 4.4 Κίνδυνος αιμορραγίας). Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να παρουσιαστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητη καταπληξία.

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

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

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

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

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 12 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις μελέτες στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης 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/Οργανικό Σύστημα / Προτιμώμενος όρος	θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αναιμία	Συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Ουδετεροπενία	Όχι συχνές
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	
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
Υπερχοληρυθριναιμία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Μη γνωστές
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Μη γνωστές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Μη γνωστές

Αιμορραγικές αντιδράσεις

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

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

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

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

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η ετεξιλική δαβιγατράνη είναι ένα μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν επιδεικνύει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά από στόματος χορήγηση, η ετεξιλική δαβιγατράνη απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε δαμπιγκατράνη μέσω υδρόλυσης καταλυόμενης από εστεράση στο

πλάσμα και το ήπαρ. Η δαμπιγκατράνη 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 δαμπιγκατράνη αναστέλλει την ελεύθερη θρομβίνη, τη θρομβίνη η οποία είναι δεσμευμένη στο ινώδες και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος της δαμπιγκατράνης και στο βαθμό της αντιπηκτικής δράσης με βάση τις μελέτες φάσης II. Η δαμπιγκατράνη παρατείνει το χρόνο θρομβίνης (TT), το ECT και το aPTT.

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

Το ECT μπορεί να παρέχει μία άμεση μέτρηση της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

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

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα δαμπιγκατράνης και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, δηλ. υπέρβαση της 90ής ποσοστιαίας τιμής των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης της δαμπιγκατράνης (trough) ή μία δοκιμασία πήξης όπως το aPTT μετρημένη στην κατώτερη συγκέντρωση (trough) (για όρια του aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακα 4) θεωρείται ότι σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

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

Σε μια ειδική μελέτη αποκλειστικά σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης, CrCL 30-50 ml/min) που έλαβαν θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg εφάπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτατης συγκέντρωσης (trough) της δαμπιγκατράνης, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων, ήταν κατά μέσο όρο 47,5 ng/ml, με εύρος από 29,6-72,2 ng/ml (25°-75° 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 90^η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων της δαμπιγκατράνης 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 90^η ποσοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 51 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εθνική προέλευση

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

Κλινικές δοκιμές προφύλαξης ΦΘΕ μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής

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

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

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

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η αντιθρομβωτική επίδραση της ετεξιλικής δαβιγατράνης 220 mg και 150 mg ήταν στατιστικά μη κατώτερα από αυτή της ενοξαπαρίνης στη συνολική ΦΘΕ και στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η σημειακή εκτίμηση για τη συχνότητα της μείζονος ΦΘΕ και η θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη ΦΘΕ για τη δόση των 150 mg ήταν ελαφρώς χειρότερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 13). Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με τη δόση των 220 mg όπου η σημειακή εκτίμηση για τη Μείζονα ΦΘΕ ήταν ελαφρώς καλύτερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 13).

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

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

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

Τα δεδομένα για τα καταληκτικά σημεία της μείζονος ΦΘΕ και θνησιμότητας σχετιζόμενης με ΦΘΕ ήταν ομοιογενή σε σχέση με το κύριο τελικό σημείο για την αποτελεσματικότητα και απεικονίζονται στον πίνακα 13.

Τα δεδομένα για το καταληκτικό σημείο συνολική ΦΘΕ και θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας απεικονίζονται στον πίνακα 14.

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

Πίνακας 13: Ανάλυση μείζονος ΦΘΕ και θνησιμότητας σχετιζόμενης με ΦΘΕ κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπαιδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE

Μελέτη	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg	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 14: Ανάλυση της συνολικής ΦΘΕ και της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-NOVATE και RE-MODEL.

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

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

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

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

Μια μελέτη φάσης II εξέτασε την ετεξιλική δαβιγατράνη και τη βαρφαρίνη σε συνολικά 252 ασθενείς με πρόσφατη χειρουργική επέμβαση 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 ετεξιλική δαβιγατράνη σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Στους πρόσφατα μετεγχειρητικούς ασθενείς, σημαντική αιμορραγία εκδηλώθηκε κυρίως ως αιμορραγική περικαρδιακή συλλογή, ειδικά σε ασθενείς που ξεκίνησαν νωρίς

την ετεξιλική δαβιγατράνη (δηλαδή την 3^η ημέρα) μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινικές δοκιμές προφύλαξης ΦΘΕ μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει ετεξιλική δαβιγατράνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης ΦΘΕ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η μελέτη DIVERSITY διενεργήθηκε για να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με το πρότυπο περίθαλψης (SOC) για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με μια αναλογία 2:1 είτε σε μια κατάλληλη για την ηλικία μορφή (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξιλικής δαβιγατράνης (δόσεις προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος) είτε στο SOC που περιλάμβανε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) ή φονταπαρινούξη (1 ασθενής ηλικίας 12 ετών). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό 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 ετεξιλική δαβιγατράνη και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε δεν έλαβε αγωγή). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως κάτω των 12 ετών και 35 ασθενείς ήταν ηλικίας νεαρότερης των 2 ετών.

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

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

Μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, ασφάλειας, προοπτική, κοόρτης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (1160.108) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας της ετεξιλικής δαβιγατράνης για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Οι ασθενείς που απαιτούσαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής αγωγής για επιβεβαιωμένη ΦΘΕ (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη.

Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξιλικής δαβιγατράνης μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν την υποτροπή της ΦΘΕ, μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά επεισόδια) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη τυφλοποιημένη επιτροπή τεκμηρίωσης.

Συνολικά, 214 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη· μεταξύ αυτών, 162 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 1 (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών), 43 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 2 (ηλικίας από 2 έως κάτω των 12 ετών) και 9 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 3 (από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 2 ετών). Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) είχαν μια επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης υποτροπιάζουσα ΦΘΕ εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας.

Επιβεβαιωμένα μέσω τεκμηρίωσης αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής αναφέρθηκαν για 48 ασθενείς (22,5%) εντός των πρώτων 12 μηνών. Η πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν ελάσσονα. Σε 3 ασθενείς (1,4%), ένα επιβεβαιωμένο μέσω τεκμηρίωσης μείζον αιμορραγικό επεισόδιο συνέβη εντός των πρώτων 12 μηνών. Για 3 ασθενείς (1,4%), επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης CRNM αιμορραγία αναφέρθηκε εντός των πρώτων 12 μηνών. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια λήψης της αγωγής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) ανέπτυξαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) ή παρουσίασαν επιδείνωση του PTS εντός των πρώτων 12 μηνών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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

Απορρόφηση

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

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του dagigatran etexilate αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος κατά 2 ώρες.

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

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της δαμπιγκατράνης έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ένας τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των 12-14 ωρών περίπου παρατηρήθηκε. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη όπως φαίνεται στον πίνακα 16, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

Πίνακας 16: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

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

Επιπροσθέτως, η έκθεση στο dabigatran (στο κατώτερο και στο μέγιστο επίπεδο) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής επισημάνσης σε ασθενείς με MBKM με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] 15-30 ml/min) που λάμβαναν ετεζιλική 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 του dabigatran με αιμοδιύλιση διερευνήθηκε σε 7 ενήλικες ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η διύλιση διενεργήθηκε με ρυθμό ροής διαλύματος 700 ml/min, διάρκεια τεσσάρων ωρών και ρυθμό ροής αίματος είτε 200 ml/min ή 350-390 ml/min. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα δε απομάκρυνση του 50% έως 60% των ελεύθερων ή ολικών συγκεντρώσεων dabigatran, 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 του dabigatran μειώθηκε με τις μειώσεις των συγκεντρώσεων πλάσματος και η σχέση ΦΚ/ΦΔ δεν επηρεάστηκε από τη διαδικασία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Η επίδραση από την έκθεση στο dabigatran 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 ετών σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν διαπιστώθηκε καμία μεταβολή στην έκθεση στο dabigatran 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 του dabigatran ήταν περίπου 20% χαμηλότερες σε ενήλικες ασθενείς με σωματικό βάρος >100 kg σε σύγκριση με 50-100 kg. Η πλειοψηφία (80,8%) των ατόμων ήταν στην κατηγορία των ≥50 kg και <100 kg χωρίς να εντοπιστεί σαφής διαφορά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα διαθέσιμα για ενήλικες ασθενείς <50 kg.

Φύλο

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

Εθνική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές δια-εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών σχετικά με τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του dabigatran.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από 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-gr) 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 δαμπιγκατράνης.

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

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

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

Η δαμπιγκατράνη, το δραστικό τμήμα της ετεξιλικής δαβιγατράνης mesilate, παραμένει σταθερό σε συνθήκες φυσικού περιβάλλοντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ (E334)

Υπρομελλόζη (E464)

Τάλκης

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E468)

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Κέλυφος καψακίου

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Υπρομελλόζη (E464)

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Μέλαν οξειδίου σιδήρου (E172)

Καλίου υδροξειδίου (E525)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Φιάλη: Μετά το πρώτο άνοιγμα: 60 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 10, 30 ή 60 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Διάτρητες κυψέλες μονής δόσης OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 60 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Φιάλη πολυπροπυλενίου με καπάκι προστασίας από τα παιδιά που περιέχει 60 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/001
EU/1/22/1665/002
EU/1/22/1665/003
EU/1/22/1665/004
EU/1/22/1665/005
EU/1/22/1665/006
EU/1/22/1665/025

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαΐου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 110 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει ετεξιλική δαβιγατράνη mesilate ισοδύναμο με 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Καψάκιο μεγέθους «1» (περίπου 19×7 mm) με λευκό αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «MD» και λευκό, αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «110» με μαύρο μελάνι, που περιέχει μείγμα λευκών έως κιτρινωπών σφαιριδίων και κοκκίων ανοιχτού κίτρινου χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλική μαρμαρυγή (MBKM), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA Σταδίου $\geq$ II), σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση.

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

Θεραπεία των ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τον χρόνο που το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή 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 σκληρά καψάκια Dabigatran etexilate Accord μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρά. Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές ενδέχεται να είναι καταλληλότερες για τη χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως τα επικαλυμμένα κοκκία Dabigatran etexilate Accord τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή.

Κατά την αλλαγή μεταξύ των μορφών, η συνταγογραφημένη δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αλλάξει. Η δόση που αναφέρεται στον αντίστοιχο δοσολογικό πίνακα μιας μορφής πρέπει να συνταγογραφείται για 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 ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

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

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

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

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

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

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

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

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

Παράλειψη δόσης

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

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

Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

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

Αλλαγή

Αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:
Συνιστάται να αναμένετε 24 ώρες μετά την τελευταία δόση πριν αλλάξετε αγωγή από ετεξιλική δαβιγατράνη σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξιλική δαβιγατράνη:
Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν τον χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

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

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

Ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη
Η δόση θα πρέπει να μειωθεί όπως υποδεικνύεται στον πίνακα 1 (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση η ετεξιλική 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 ετεξιλικής 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 προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

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

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

Πίνακας 2: Δοσολογικές συστάσεις για SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ

	Δοσολογική σύσταση
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες 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 της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και πρόληψη της 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 κλινικά. Δείτε παρακάτω στις 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 μεταπηδήσουν σε εναλλακτικές αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής που σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή ή για ΕΒΦΘ/ΠΕ.

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

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) πριν την έναρξη της αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη για να 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 αγωγής (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται κατά τη διάρκεια της αγωγής με 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 συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

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

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια χρήσης της 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). Βραχεία διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και μεγαλύτερη διάρκεια θα πρέπει να βασίζεται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή ιδιοπαθή ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Παράλειψη δόσης

Μια δόση ετεξλική δαβιγατράνη που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Για χρόνο μικρότερο των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η χαμένη δόση δε θα πρέπει να ληφθεί.

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

Διακοπή της 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 πριν 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 τον χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής

θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

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

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

- CrCL ≥ 50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 3 ημέρες πριν τη διακοπή του ετεξλική δαβιγατράνη
- CrCL $\geq 30 < 50$ ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 2 ημέρες πριν τη διακοπή του ετεξλική δαβιγατράνη

Καθώς το ετεξλική δαβιγατράνη μπορεί να επηρεάσει την τιμή Διεθνούς Κανονικοποιημένου Πιλήκου (INR), το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το ετεξλική δαβιγατράνη έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται 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 (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας). Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να αποφασίζεται από τον ιατρό, 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 στην αναγνώριση ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας προκαλούμενο από υπερβολική έκθεση στο dabigatran. Όταν αναγνωριστεί υπερβολική έκθεση στο dabigatran σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται μειωμένη δόση των 220 mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα. Όταν συμβεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Για άτομα με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα, ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μια μείωση της δόσης μπορεί να ληφθεί υπόψη εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. πίνακα 2 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 ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 50-≤80 ml/min). Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/min) η συνιστώμενη δόση της ετεξιλικής δαβιγατράνης είναι επίσης 300 mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές ημερησίως. Εντούτοις, για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε 220 mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

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

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

Μειώσεις της δόσης συνιστώνται για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη (βλ. πίνακα 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 την προηγούμενη αγωγή.

Τα καψάκια dabigatran etexilate 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 dabigatran etexilate βασίζεται στο βάρος και στην ηλικία του ασθενούς όπως φαίνεται στον πίνακα 4. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την το βάρος και την ηλικία καθώς προχωρεί η θεραπεία.

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

Πίνακας 4: Εφάπαξ και συνολική ημερήσια δόση ετεξιλική δαβιγατράνη 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 του ενός καψακίων:

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

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής

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

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

Ασθενείς με eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 4.

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

Διάρκεια χρήσης

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

Παράλειψη δόσης

Μια δόση ετεξλική δαβιγατράνη που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Για χρόνο μικρότερο των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η χαμένη δόση δεν θα πρέπει να ληφθεί.

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

Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

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

Αλλαγή

Αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξιλική δαβιγατράνη:

Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και τη ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν τον χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

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

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

VKA σε ετεξιλική δαβιγατράνη:

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

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην ανοίγουν το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) σε ενήλικες ασθενείς
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κιρσοί του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές
- Συγχορηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, *rivaroxaban*, *apixaban* κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2), όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση

- ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gr: συστηματικώς χορηγούμενη κετοконаζόλη, 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

Ηεξεζιλική δαβιγατράνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή με ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση μέσω αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.

Αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη θεραπεία. Μια ανεξήγητη πτώση στην αιμοσφαιρίνη και/ή στον αιματοκρίτη ή στην αρτηριακή πίεση θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση του σημείου αιμορραγίας.

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη.

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

Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran. Για ενήλικες ασθενείς, πρόσφατο ολικό αίμα ή πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, πυκνό σκεύασμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), πυκνά σκευάσματα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων είναι άλλες δυνατές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Σε κλινικές δοκιμές, η ετεζιλική δαβιγατράνη συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας. Αυξημένος κίνδυνος φάνηκε 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 κινητικοί παράγοντες	Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<u>Μείζονες:</u> • Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς (30-50 ml/min CrCL) • Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5) • Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και ticagrelor, βλ. παράγραφο 4.5) <u>Ελάσσονες:</u> • Χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) σε ενήλικες ασθενείς
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)	• Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη • ΜΣΑΦ • SSRIs ή SNRIs • Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες / καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	• Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πηκτικότητας • Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων • Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα • Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα • Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

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

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

Προφυλάξεις και διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας

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

Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

Η παρουσία βλαβών, καταστάσεων, διαδικασιών και/ή φαρμακολογικής θεραπείας (όπως ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακά, SSRIs και SNRIs, βλ. παράγραφο 4.5), που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας απαιτεί προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου. Η 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 ενδοκρανιακό 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 κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 5 παραπάνω). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχορηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς P-gp) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

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

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας και μπορεί να εξεταστεί η χρήση του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

Χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

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

Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Αν και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δοκιμασία διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε ετεξιλική δαβιγατράνη και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται.

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

Πίνακας 6: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν 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 ανώτερο φυσιολογικό όριο]	Δεν υπάρχουν δεδομένα	>3
aPTT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>1,3	>2
INR	Δε θα πρέπει να διεξάγεται	Δε θα πρέπει να διεξάγεται

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

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

Εγχείρηση και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν ετεξιλική δαβιγατράνη και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές μεθόδους βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να χρειάζονται προσωρινή διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης.

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη κατά την καρδιομετατροπή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με ετεξιλική 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 αγωγή διακόπτεται προσωρινά για επεμβάσεις και χρειάζεται η παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας. Η κάθαρση του dabigatran σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο χρόνο (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν προχωρήσουμε σε οποιαδήποτε επεμβατική πράξη. Σε τέτοιες περιπτώσεις μια δοκιμασία πήξης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1) μπορεί να βοηθήσει να καθοριστεί το εάν είναι ακόμα διαταραγμένη η αιμόσταση.

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

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

Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει τη δαβιγατράνη.

Η θεραπεία αναστροφής με dabigatran εκθέτει τους ασθενείς στο θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη μπορεί να ξαναρχίσει 24 ώρες μετά τη

χορήγηση της ιδαρουσιζουμάμπης, 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 καθυστερείται εάν είναι δυνατόν τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δεν μπορεί να καθυστερήσει ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με το επείγον της επέμβασης.

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, η 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 την εγχείρηση.

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

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

Νεφρική λειτουργία (CrCL σε ml/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν την εκλεκτική 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)	Το dabigatran να διακόπτεται πριν την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση
>80	24 ώρες πριν
50–80	2 ημέρες πριν
<50	Αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιο αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση

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

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

Μετεγχειρητική φάση

Η αγωγή με 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 θεραπεύονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

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

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για τη ετεξελική δαβιγατράνη σε αυτούς τους ασθενείς και ως εκ τούτου θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή.

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της 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 ΑΦΤ (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. Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

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

Ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως ετεξελική δαβιγατράνη, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της $\beta 2$ -γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης K.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)

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

του μυοκαρδίου διαπιστώθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη ή μόνο κλοπιδογρέλη.

Στις τρεις ενεργά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΒΦΘ/ΠΕ φάσης ΙΙΙ, καταγράφηκε μεγαλύτερη συχνότητα ΜΙ στους ασθενείς που έλαβαν ετεξιλική δαβιγατράνη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν βαρφαρίνη: 0,4% έναντι 0,2% στις βραχείας διάρκειας μελέτες RE-COVER και RE-COVER ΙΙ και, 0,8% έναντι 0,1% στη μεγάλης διάρκειας μελέτη RE-MEDY. Η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτή την μελέτη ($p = 0,022$).

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Έκδοχα

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Η ετεξιλική δαβιγατράνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gr (βλ. πίνακα 9) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

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

Πίνακας 9: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<u>Αναστολείς P-gr</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοконаζόλη	Η κετοконаζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} 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.
Δρονεδαρόνη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} αυξήθηκαν κατά περίπου

	2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400 mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> , μπορεί να αναμένεται παρόμοια επίδραση όπως με την κετοκοναζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη / πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gr γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση του dabigatran και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
Τακρόλιμους	Έχει βρεθεί ότι το τακρόλιμους έχει <i>in vitro</i> παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με τακρόλιμους. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gr από το τακρόλιμους είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gr αναστολείς.
<i>Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</i>	
Βεραπαμίλη	Όταν το ετεξιλικό δαβιγατράνη (150 mg) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η $C_{\max}$ και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μία ώρα πριν 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). Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά τη 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 του dabigatran μετά από 2 ώρες.
Αμιωδαρόνη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600 mg από το στόμα αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η $C_{\max}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κινιδίνη	Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Η ετεξιλική δαβιγατράνη δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{\max,ss}$ του dabigatran 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.
Τικαγρελόρη	Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η $C_{\max}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις τικαγρελόρης 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στο

	dabigatran είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg ticagrelor και 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την $AUC_{t,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της $AUC_{t,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το ετεξιλική 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 δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη αύξησε την προσαρμοσμένη $AUC_{t,ss}$ και τη $C_{max,ss}$ 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγούμενο μόνο του.
Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-grp αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.
<u>Επαγωγείς της P-grp</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran. Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65,5% και 67% αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.
<u>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται	
π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης	Αυτοί επηρεάζουν την P-grp (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με ετεξιλική δαβιγατράνη.
<u>Υπόστρωμα της P-grp</u>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στο dabigatran.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχει ή υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία με τις παρακάτω αγωγές οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το ετεξελική δαβιγατράνη: αντιπηκτικά όπως Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) και παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux, desirudin), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, 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 στόματος ή παρεντερικών αντιπηκτικών αυξάνει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με τη ετεξελική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη κατά περίπου 2,5 φορές, κυρίως σχετιζόμενα με καταστάσεις αλλαγής από ένα αντιπηκτικό σε άλλο (βλ. παράγραφο 4.3). Επιπλέον, η συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών, ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασίασε τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με τη ετεξελική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Πίνακας 10: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

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

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Πίνακας 11: Άλλες αλληλεπιδράσεις

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

Αλληλεπιδράσεις συνδεδεμένες με το ετεξιλική δαβιγατράνη και το μεταβολικό προφίλ του dabigatran

Η ετεξιλική δαβιγατράνη και το dabigatran 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 το dabigatran.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε έγκυες γυναίκες.

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

Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα στην επίδραση του dabigatran στα βρέφη κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

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

Από τη στιγμή που οι πληθυσμοί των ασθενών στις τρεις ενδείξεις δεν είναι συγκρίσιμοι και τα αιμορραγικά συμβάντα κατανέμονται σε διάφορες Κατηγορίες/Οργανικά Συστήματα, η περιληπτική περιγραφή μείζονος και οποιασδήποτε αιμορραγίας διαχωρίστηκε κατά ένδειξη και παρέχεται στους πίνακες 13-17 παρακάτω.

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Πίνακας 12: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα		
	Πρωτογενής πρόληψη Φλεβικής Θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή	Αγωγή θεραπείας ΕΒΦΘ/ΠΕ και πρόληψη 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			
Επίσταξη	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
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
Έμετος	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
Υπερχολερυθριναιμία	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			
Ουροποιογεννητική 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
Μετεγχειρητικό αιμάτωμα	Όχι συχνές	-	-
Αιμορραγία μετά από επέμβαση	Όχι συχνές	-	
Μετεγχειρητική αναιμία	Σπάνιες	-	-
Μετεγχειρητικό έκκριμα	Όχι συχνές	-	-
Έκκριση 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 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 τη ετεξιλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με VKA. Επομένως, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική επιτήρηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχουν αξία στην ανίχνευση της λανθάνουσας αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή που επηρεάζει την αιμόσταση ή ισχυρούς αναστολείς P-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 το ετεξιλική δαβιγατράνη. Συνεπώς, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε οποιονδήποτε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή. Για ενήλικες ασθενείς, ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής για το dabigatran, η ιδαρουσιζουμάμπη, 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 της ΦΘΕ στις δύο πιλοτικές κλινικές μελέτες, 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)
Οποιοσδήποτε αιμορραγίες	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Ο πίνακας 14 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας διαχωρισμένα σε μείζονα και οποιαδήποτε αιμορραγία στην πιλοτική μελέτη που ερεύνησε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Πίνακας 14: Επεισόδια αιμορραγίας σε μία μελέτη που ερευνήσε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κοιλιακή 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 του dabigatran σε σχέση με την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής και το μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη διατηρείται στις μεμονωμένες υποομάδες, π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία, συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα όπως αντιαιμοπεταλιακά ή αναστολείς της P-gr. Καθώς ορισμένες υποομάδες ασθενών βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας όταν ακολουθούν αγωγή με ένα αντιπηκτικό, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας για dabigatran οφείλεται στη γαστρεντερική αιμορραγία, συνήθως εμφανίζεται μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.

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

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

Πίνακας 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 του ετεξιλική δαβιγατράνη ή της βαρφαρίνης αφού η παρεντερική θεραπεία έχει διακοπεί (περίοδος αγωγής μόνο από του στόματος). Αυτό περιλαμβάνει όλα τα αιμορραγικά επεισόδια που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη. Όλα τα αιμορραγικά επεισόδια που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη περιλαμβάνονται, εκτός από εκείνα κατά τη διάρκεια της περιόδου αλληλοκάλυψης μεταξύ βαρφαρίνης και παρεντερικής θεραπείας.

Ο πίνακας 16 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη REMEDY για τον έλεγχο πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Ορισμένα αιμορραγικά συμβάντα (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα (MBEs/CRBEs), οποιαδήποτε αιμορραγία) ήταν σημαντικά λιγότερα σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν ετεξιλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη.

Πίνακας 16: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ

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

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

Ο πίνακας 17 δείχνει συμβάντα αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο της πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Το ποσοστό του συνδυασμού μείζονα αιμορραγικά συμβάντα/ κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα MBEs/CRBEs και το ποσοστό οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά μικρότερο σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν ετεξιλική δαβιγατράνη.

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

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

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

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 18 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις μελέτες στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Είναι ταξινομημένες

κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 18: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συχνότητα
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα/Προτιμώμενος όρος	θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αναιμία	Συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Ουδετεροπενία	Όχι συχνές
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	
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
Υπερχοληρυθριναιμία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Μη γνωστές
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Μη γνωστές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Μη γνωστές

Αιμορραγικές αντιδράσεις

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

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

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

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

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η ετεξιλική δαβιγατράνη είναι ένα μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν επιδεικνύει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά την από στόματος χορήγηση, η ετεξιλική δαβιγατράνη απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε dabigatran μέσω υδρόλυσης καταλυόμενης από εστεράση στο πλάσμα και το ήπαρ. Το dabigatran 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. Το dabigatran αναστέλει την ελεύθερη θρομβίνη, τη θρομβίνη η οποία είναι δεσμευμένη στο ινώδες και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος του dabigatran και στο βαθμό της αντιπηκτικής δράσης με βάση τις μελέτες φάσης II. Το dabigatran παρατείνει το χρόνο θρομβίνης (TT), το ECT και το aPTT.

Η βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία χρόνου αραιωμένης θρομβίνης (dTT) παρέχει μία εκτίμηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του dabigatran η οποία μπορεί να συγκριθεί με τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran. Όταν η βαθμονομημένη δοκιμασία dTT έχει ως

αποτέλεσμα μια συγκέντρωση του dabigatran στο πλάσμα στο όριο ή κάτω του ορίου ποσοτικοποίησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εκτέλεσης μιας πρόσθετης δοκιμασίας πήξης όπως TT, ECT ή aPTT.

Το ECT μπορεί να παρέχει μία άμεση μέτρηση της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

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

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

Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

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

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

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

- η 90^η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran 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 90^η ποσοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 51 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

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

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

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

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

- η 90^η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 200 ng/ml,
- μία ECT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένη κατά περίπου 3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφέρεται στην παρατηρημένη 90^η ποσοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 103 δευτερόλεπτα,
- μία τιμή aPTT μεγαλύτερη από 2-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (παράταση του χρόνου aPTT κατά περίπου 80 δευτερόλεπτα), σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) αντικατοπτρίζει την 90^η 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 ετεξιλική δαβιγατράνη δύο φορές την ημέρα, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκεντρώσεως, 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 dabigatran το βράδυ), ήταν 59,7 ng/ml, με εύρος 38,6-94,5 ng/ml (25^ο-75^ο ποσοστιαίο εύρος). Για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) με 150 mg ετεξιλική δαβιγατράνη δύο φορές την ημέρα,

- η 90^η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 146 ng/ml,
- μία ECT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένη κατά περίπου 2,3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφέρεται στην παρατηρημένη 90^η εκατοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 74 δευτερόλεπτα,
- η 90^η 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 ετεξιλική δαβιγατράνη δύο φορές την ημέρα δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εθνική προέλευση

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

Κλινικές δοκιμές προφύλαξης ΦΘΕ μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής

Σε 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες, παραλλήλων ομάδων, διπλές-τυφλές, δοκιμές επιβεβαίωσης δόσης, ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εκλεκτική μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση (μία ομάδα για επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος και μία για επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου) έλαβαν 75 mg ή 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη εντός 1-4 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενες από 150 ή 220 mg μία φορά ημερησίως κατόπιν, ενώ η αιμόσταση είχε διασφαλιστεί, ή ενοξαπαρίνη 40 mg κατά την ημέρα πριν 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 ΦΘΕ (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 καταληκτικό σημείο και για τις δύο μελέτες. Η συνολική μείζονα ΦΘΕ (συμπεριλαμβανομένων της ΠΕ και της εγγύς ΕΒΦΘ, συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής όπως αυτή διαγνώστηκε με προγραμματισμένη φλεβογραφία) και η θνησιμότητα

συσχετιζόμενη με τη ΦΘΕ αποτέλεσε ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο και θεωρείται ότι έχει καλύτερη κλινική σχέση.

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η αντιθρομβωτική επίδραση της ετεξιλικής δαβιγατράνης 220 mg και 150 mg ήταν στατιστικά μη κατώτερα από αυτή της ενοξαπαρίνης στη συνολική ΦΘΕ και στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η σημειακή εκτίμηση για τη συχνότητα της μείζονος ΦΘΕ και η θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη ΦΘΕ 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 τη 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), 51% υπέφερε από συνοδό υπέρταση, 9% από συνοδό διαβήτη, 9% από συνοδό στεφανιαία νόσο και 20% είχε ιστορικό φλεβικής ανεπάρκειας. Καμία από αυτές τις νόσους δεν είχε αντίκτυπο στις επιδράσεις του dabigatran στην πρόληψη της ΦΘΕ ή στις συχνότητες των αιμορραγιών.

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

Τα δεδομένα για το καταληκτικό σημείο συνολική ΦΘΕ και θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας απεικονίζονται στον πίνακα 20.

Τα δεδομένα για το καταληκτικό σημείο τεκμηριωμένη μείζονα αιμορραγία απεικονίζονται στον πίνακα 21 κατωτέρω.

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

Μελέτη	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 ΦΘΕ και της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE.

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

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

Μελέτη	Ετεξιλική δαβιγατράνη 220 mg μία φορά την ημέρα	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg μία φορά την ημέρα	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχύιο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	1.146	1.163	1.154
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (γόνατο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	679	703	694
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Τα κλινικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του ετεξιλική δαβιγατράνη προέρχονται από τη μελέτη RE-LY (τυχαιοποιημένη αξιολόγηση της μακροχρόνιας αντιπηκτικής θεραπείας) μια πολυκεντρική, πολύ-εθνική, τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη δύο τυφλών δόσεων του ετεξιλική δαβιγατράνη (110 mg και 150 mg δύο φορές την ημέρα) σε σύγκριση με ανοικτής επισημάνσης βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή. Ο κύριος σκοπός σε αυτή τη μελέτη ήταν να αξιολογήσει εάν η ετεξιλική 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, ένα σύνολο 18.113 ασθενών τυχαιοποιήθηκε, με μια μέση ηλικία των 71,5 ετών 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 ετεξελική δαβιγατράνη, σε μια δόση των 110 mg δύο φορές την ημέρα, είναι μη-κατώτερο της βαρφαρίνης στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή, με ένα μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας, συνολικής αιμορραγίας και μείζονος αιμορραγίας. Η δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού θανάτου, ενδοκρανιακής και συνολικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά της μείζονος αιμορραγίας με αυτή τη δόση ήταν συγκρίσιμα με της βαρφαρίνης. Τα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν ελαφρώς αυξημένα με η 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 παρατηρηθέντα οφέλη της ετεξελικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μειώνονται.

Οι πίνακες 22-24 εκθέτουν λεπτομέρειες αποτελεσμάτων-κλειδιά στο συνολικό πληθυσμό:

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

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

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 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
Εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Τιμή p	0,3553	0,0001	
Συστηματική εμβολή			
Επίπτωση (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Τιμή p	0,3099	0,1582	
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Τιμή p	0,3138	0,0351	
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Τιμή p	0,0001	< 0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

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

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

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Οι πίνακες 25-26 εκθέτουν αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους σχετικούς υπο-πληθυσμούς:

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

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

Τελικό σημείο	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντη της βαρφαρίνης	Ετεξιλική 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 καταληκτικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας υπήρχε μια αλληλεπίδραση της επίδρασης της θεραπείας με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας με dabigatran σε σύγκριση με βαρφαρίνη αυξήθηκε με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος σε ασθενείς ≥75 ετών. Η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασιάζει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με ετεξιλική 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	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ και < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ και < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ και < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Χρήση κλοπιδογρέλης	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

Η μελέτη επέκτασης της RE-LY (RELY-ABLE) παρείχε πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για μια ομάδα ασθενών που συνέχισαν την ίδια δόση ετεξιλική δαβιγατράνη όπως ορίσθηκαν στη δοκιμή RE-LY. Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για τη δοκιμή RELY-ABLE εάν δεν είχαν διακόψει μόνιμα το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν στην τελευταία επίσκεψή τους κατά την μελέτη RE-LY. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια διπλά-τυφλή δόση ετεξιλική δαβιγατράνη τυχαία κατανεμημένοι στην RE-LY, για έως 43 μήνες παρακολούθησης μετά την RE-LY (συνολικός μέσος χρόνος παρακολούθησης RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 έτη). Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ανέρχονται σε 5.897, αντιπροσωπεύοντας το 49% των ασθενών που αρχικά ορίσθηκαν τυχαία να λαμβάνουν ετεξιλική δαβιγατράνη στη RE-LY και 86% των ασθενών που ήταν κατάλληλοι για την RELY-ABLE.

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

Η συχνότητα των συμβάντων έκβασης, συμπεριλαμβανομένων των μείζονων αιμορραγιών και άλλων αιμορραγικών συμβάντων ήταν σε συμφωνία με αυτά που διαπιστώθηκαν στην RE-LY.

Λεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες

Μια μη παρεμβατική μελέτη (GLORIA-AF), προοπτικά συγκεντρώσε (στη δεύτερη φάση της) δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με MBKM που λάμβαναν ετεξιλική δαβιγατράνη σε πραγματικές συνθήκες. Η μελέτη συμπεριέλαβε 4.859 ασθενείς που λάμβαναν ετεξιλική δαβιγατράνη (55% σε θεραπεία με 150 mg δύο φορές ημερησίως, 43% σε θεραπεία με 110 mg δύο φορές ημερησίως, 2% σε θεραπεία με 75 mg δύο φορές ημερησίως). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια. Οι μέσες βαθμολογίες 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 αιμορραγία του γαστρεντερικού σε 0,60 ανά 100 ασθενείς-έτη. Εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάστηκε σε 0,65 ανά 100 ασθενείς-έτη.

Επιπλέον, σε μια μη παρεμβατική μελέτη [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] σε περισσότερους από 134.000 ηλικιωμένους ασθενείς με MBKM στις Ηνωμένες Πολιτείες (συνεισφέροντας πάνω από 37.500 ασθενείς-έτη χρόνου παρακολούθησης υπό θεραπεία), το ετεξιλική δαβιγατράνη (84% των ασθενών σε θεραπεία με 150 mg δύο φορές ημερησίως, 16% των ασθενών σε θεραπεία με 75 mg δύο φορές ημερησίως) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (αναλογία κινδύνου 0,80, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,67-0,96), ενδοκρανιακής αιμορραγίας (αναλογία κινδύνου 0,34, CI 0,26-0,46) και θνησιμότητας (αναλογία

κινδύνου 0,86, CI 0,77-0,96), και αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας (αναλογία κινδύνου 1,28, CI 1,14-1,44) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά για μείζονα αιμορραγία (αναλογία κινδύνου 0,97, CI 0,88-1,07).

Αυτές οι παρατηρήσεις σε πραγματικές συνθήκες είναι σύμφωνες με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για τη ετεξιλική 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 επισήμανσης, τυφλοποιημένου καταληκτικού σημείου (PROBE) (Φάσης IIb) για την αξιολόγηση της διπλής θεραπείας με ετεξιλική 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 κοιλιακή μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (RE-DUAL PCI). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές ημερησίως, διπλή θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές ημερησίως ή τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών (ηλικίας ≥ 80 ετών για όλες τις χώρες, ηλικίας ≥ 70 ετών για την Ιαπωνία) ορίστηκαν τυχαία στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg ή στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα συνδυασμένο καταληκτικό σημείο μείζονων αιμορραγιών με βάση τον ορισμό του ISTH ή κλινικά σχετικού μη μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου.

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

Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι η διπλή θεραπεία, με ετεξιλική δαβιγατράνη και έναν ανταγωνιστή του 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 διερευνήθηκε σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων, αντίγραφες μελέτες, τη RE-COVER και τη RE-COVER II. Αυτές οι μελέτες συνέκριναν τη ετεξιλική δαβιγατράνη (150 mg δύο φορές ημερησίως) με τη βαρφαρίνη (στόχος INR 2,0-3,0) σε ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ και/ ή ΠΕ. Ο πρωταρχικός στόχος αυτών των μελετών ήταν να προσδιοριστεί αν η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν ήταν κατώτερο της βαρφαρίνης στη μείωση της εμφάνισης του κύριου καταληκτικού σημείου που ήταν ο συνδυασμός των επαναλαμβανόμενων συμπτωματικών ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ και των σχετικών θανάτων εντός των 6 μηνών της περιόδου θεραπείας.

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

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

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

Πίνακας 27: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών 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

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	2.553	2.554
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,09 (0,77, 1,54)	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Συμπτωματικοί με ΠΕ	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,49, 2,62	1,52, 2,66

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

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

Το αντικείμενο της μελέτης RE-MEDY ήταν να συγκρίνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του από στόματος ετεξιλική δαβιγατράνη (150 mg δύο φορές ημερησίως) με της βαρφαρίνης (στόχος INR 2,0-3,0) για τη μακροχρόνια θεραπεία και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής

ΕΒΦΘ και/ ή ΠΕ. Συνολικά 2.866 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 2.856 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η διάρκεια της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη κυμαινόταν από 6 έως 36 μήνες (διάμεση τιμή 534,0 ημέρες). Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, ο διάμεσος χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους (INR 2,0-3,0) ήταν 64,9%.

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

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

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	1.430	1.426
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,44 (0,78, 2,64)	
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,85	
Ασθενείς με συμβάν στους 18 μήνες	22	17
Συγκεντρωτικός κίνδυνος στους 18 μήνες (%)	1,7	1,4
Διαφορά κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (%)	0,4	
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%		
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,8	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Συμπτωματικοί με ΠΕ	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Θάνατοι σχετικοί με ΦΘΕ	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,80, 2,07

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

Η RE-SONATE έδειξε ότι η ετεξιλική δαβιγατράνη ήταν 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 και ευαισθησίας αναλύσεις του κύριου τελικού σημείου και όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία έδειξαν ανωτερότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

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

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

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

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

Μια μελέτη φάσης II εξέτασε 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 ετεξλική δαβιγατράνη σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Στους πρόσφατα μετεγχειρητικούς ασθενείς, σημαντική αιμορραγία εκδηλώθηκε κυρίως ως αιμορραγική περικαρδιακή συλλογή, ειδικά σε ασθενείς που ξεκίνησαν νωρίς με ετεξλική δαβιγατράνη (δηλαδή την 3^η 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 εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με 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 εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

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

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

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα του ετεξλική δαβιγατράνη 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, θρησκεία και παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, οι αναλογίες των ασθενών που πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες ετεξλική δαβιγατράνη και SOC, αντίστοιχα, ήταν 13/22

(59,1%) και 7/13 (53,8%) για τους ασθενείς από τη γέννηση έως <2 ετών, 21/43 (48,8%) και 12/21 (57,1%) για τους ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 47/112 (42,0%) και 19/56 (33,9%) για τους ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών.

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

Μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, ασφάλειας, προοπτική, κοόρτης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (1160.108) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας της ετεξιλικής δαβιγατράνης για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Οι ασθενείς που απαιτούσαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής αγωγής για επιβεβαιωμένη ΦΘΕ (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξιλικής δαβιγατράνης μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά 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 στόματος χορήγηση, η ετεξιλική δαβιγατράνη μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου ετεξιλική δαβιγατράνη με υδρόλυση καταλύομενη από εστεράση στη δραστική μορφή dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran μετά από του στόματος χορήγηση ετεξιλική δαβιγατράνη ήταν περίπου 6,5%.

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

Απορρόφηση

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

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran etexilate αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος κατά 2 ώρες.

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

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός και η απέκκριση του dabigatran μελετήθηκαν μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένου dabigatran σε υγιή άρρενα άτομα. Μετά από μία ενδοφλέβια δόση, η ραδιενέργεια που προερχόταν από το dabigatran απεκκρίθηκε κυρίως από τα ούρα (85%). Η απέκκριση από τα κόπρανα υπολογίστηκε στο 6% της χορηγηθείσας δόσης. Η ανάκτηση της συνολικής ραδιενέργειας κυμάνθηκε από 88-94% της χορηγηθείσας δόσης 168 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Το dabigatran υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλγλυκουρονίδια. Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλγλυκουρονίδιο, το καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 10% του συνολικού dabigatran στο πλάσμα. Ίχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με αναλυτικές μεθόδους υψηλής ευαισθησίας. Το dabigatran αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητο στα ούρα, σε ρυθμό περίπου 100 ml/min που αντιστοιχεί στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ένας τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των 12-14 ωρών περίπου παρατηρήθηκε. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη όπως φαίνεται στον πίνακα 30, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) στο dabigatran μετά την από στόματος χορήγηση του ετεξιλική δαβιγατράνη είναι περίπου 2,7 φορές υψηλότερη σε ενήλικες εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCL μεταξύ 30-50 ml/min) από ότι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

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

Πίνακας 30: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

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

Επιπροσθέτως, η έκθεση στο dabigatran (στο κατώτερο και στο μέγιστο επίπεδο) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής επισημάνσης σε ασθενείς με MBKM με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] 15-30 ml/min) που λάμβαναν ετεξιλική δαβιγατράνη 75 mg δύο φορές την ημέρα. Αυτή η αγωγή είχε ως αποτέλεσμα γεωμετρικό μέσο της κατώτερης συγκέντρωσης 155 ng/ml (gCV 76,9%), που μετρήθηκε αμέσως πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης και γεωμετρικό μέσο της μέγιστης συγκέντρωσης 202 ng/ml (gCV 70,6%) που μετρήθηκε δύο ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

Η κάθαρση του dabigatran με αιμοδιύλιση διερευνήθηκε σε 7 ενήλικες ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η διύλιση διενεργήθηκε με ρυθμό ροής διαλύματος 700 ml/min, διάρκεια τεσσάρων ωρών και ρυθμό ροής αίματος είτε 200 ml/min ή 350-390 ml/min. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα δε απομάκρυνση του 50% έως 60% των ελεύθερων ή ολικών συγκεντρώσεων dabigatran, 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 του dabigatran μειώθηκε με τις μειώσεις των συγκεντρώσεων πλάσματος και η σχέση φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής δεν επηρεάστηκε από τη διαδικασία.

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

Η διάμεση τιμή CrCL στη μελέτη RE-COVER ήταν 100,3 ml/min. Το 21,7% των ασθενών είχε ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL >50 - <80 ml/min) και το 4,5% είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min). Οι ασθενείς με ελαφρά και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είχαν στη σταθεροποιημένη κατάσταση κατά μέσο 1,7 φορές και 3,4 φορές υψηλότερες προ-δόσης του dabigatran 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 στο dabigatran 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 ετών σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν διαπιστώθηκε καμία μεταβολή στην έκθεση στο dabigatran 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 του dabigatran ήταν περίπου 20% χαμηλότερες σε ενήλικες ασθενείς με σωματικό βάρος >100 kg σε σύγκριση με 50-100 kg. Η πλειοψηφία (80,8%) των ατόμων ήταν στην κατηγορία των ≥ 50 kg και <100 kg χωρίς να εντοπιστεί σαφής διαφορά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα διαθέσιμα για ενήλικες ασθενείς <50 kg.

Φύλο

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

Εθνική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές δια-εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών σχετικά με τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του dabigatran.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος χορήγηση της ετεξελικής 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-gr) 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 του dabigatran.

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

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

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

Το dabigatran, το δραστικό τμήμα της ετεξλικής δαβιγατράνης mesilate, παραμένει σταθερό σε συνθήκες φυσικού περιβάλλοντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ (E334)

Υπρομελλόζη (E464)

Τάλκης (E553b)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E468)

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Κέλυφος καψακίου

Διοξειδίο τιτανίου (E171)

Υπρομελλόζη (E464)

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Μέλαν οξειδίο σιδήρου (E172)

Καλίου υδροξείδιο (E525)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Φιάλη: Μετά το πρώτο άνοιγμα: 60 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 10, 30, 60, 100 και 180 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Διάτρητες κυψέλες μονής δόσης OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 10×1, 30×1, 60×1, 100×1 και 180×1 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Φιάλη πολυπροπυλενίου με καπάκι προστασίας από τα παιδιά που περιέχει 60 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/007
EU/1/22/1665/008
EU/1/22/1665/009
EU/1/22/1665/010
EU/1/22/1665/011
EU/1/22/1665/012
EU/1/22/1665/013
EU/1/22/1665/014
EU/1/22/1665/015
EU/1/22/1665/016
EU/1/22/1665/026

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαΐου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 150 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει ετεξιλική δαβιγατράνη mesilate ισοδύναμο με 150 mg ετεξιλική δαβιγατράνη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Καψάκιο μεγέθους «0» (περίπου 22×8 mm) με λευκό αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «MD» και λευκό, αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «150» με μαύρο μελάνι, που περιέχει μείγμα λευκών έως κιτρινωπών σφαιριδίων και κοκκίων ανοιχτού κίτρινου χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Σταδίου $\geq$ II), σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση.

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

Θεραπεία των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τον χρόνο που το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή 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 σκληρά καψάκια Dabigatran etexilate Accord μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρωτά. Άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές ενδέχεται να είναι καταλληλότερες για τη χορήγηση σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως τα επικαλυμμένα κοκκία τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή.

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

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

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

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

Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις για SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ

	Δοσολογική σύσταση
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)	300 mg ετεξελική δαβιγατράνη λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα
Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)	300 mg ετεξελική δαβιγατράνη χορηγούμενα 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 ετεξελική δαβιγατράνη 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 του ετεξελική δαβιγατράνη 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 ετεξελική δαβιγατράνη λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα βασίζεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις και δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Δείτε παρακάτω στις παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2.

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

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

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) πριν την έναρξη της αγωγής με ετεξελική 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 αγωγής (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

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

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται κατά τη διάρκεια της αγωγής με 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 συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων).

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

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια χρήσης της 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). Βραχεία διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και μεγαλύτερη διάρκεια θα πρέπει να βασίζεται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή ιδιοπαθή ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Παράλειψη δόσης

Μια δόση ετεξλική δαβιγατράνη που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Για χρόνο μικρότερο των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η χαμένη δόση δε θα πρέπει να ληφθεί.

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

Διακοπή του ετεξλική δαβιγατράνη

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 πριν 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 το ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν τον χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής

θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

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

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

- CrCL ≥ 50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 3 ημέρες πριν τη διακοπή της ετεξλικής δαβιγατράνης
- CrCL ≥ 30 - <50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 2 ημέρες πριν τη διακοπή του ετεξλική δαβιγατράνη

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

VKA σε ετεξλική δαβιγατράνη:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το 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)

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

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

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης μπορούν να λάβουν θεραπεία με 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 1 παραπάνω.

Ασθενείς σε κίνδυνο αιμορραγίας

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

Για άτομα με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα, ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μια μείωση της δόσης μπορεί να ληφθεί υπόψη εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. πίνακα 2 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 προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 50-≤80 ml/min). Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/min) η συνιστώμενη δόση της 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 ληφθεί υπόψη μείωση 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-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη

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

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

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

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

Τα καψάκια dabigatran etexilate 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 ετεξλική δαβιγατράνη βασίζεται στο βάρος του και στην ηλικία του ασθενούς όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με το βάρος και την ηλικία καθώς προχωρεί η θεραπεία.

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

Πίνακας 3: Εφάπαξ και η συνολική ημερήσια δόση ετεξλική δαβιγατράνη 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 του ενός καψακίων:

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

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής

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

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

Ασθενείς με eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 3.

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

Διάρκεια χρήσης

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

Παράλειψη δόσης

Μια δόση ετεξιλική δαβιγατράνη που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Για χρόνο μικρότερο των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η χαμένη δόση δεν θα πρέπει να ληφθεί.

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

Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

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

Αλλαγή

Αγωγή με ετεξιλική δαβιγατράνη σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε ετεξλική δαβιγατράνη:

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

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν VKA 3 ημέρες πριν τη διακοπή του ετεξλική δαβιγατράνη. Καθώς η ετεξλική δαβιγατράνη μπορεί να επηρεάσει την τιμή διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR), το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού η ετεξλική δαβιγατράνη έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε ετεξλική δαβιγατράνη:

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

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην ανοίγουν το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) σε ενήλικες ασθενείς
- eGFR <50 ml/min/1,73 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 κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί 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, ρινατοξαβάν, αρίξαβάν κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2), όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gp: συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδαρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Η ετεξιλική δαβιγατράνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή με ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση μέσω αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.

Αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη θεραπεία. Μια ανεξήγητη πτώση στην αιμοσφαιρίνη και/ή στον αιματοκρίτη ή στην αρτηριακή πίεση θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση του σημείου αιμορραγίας.

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran. Για ενήλικες ασθενείς, πρόσφατο ολικό αίμα ή πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, πυκνό σκεύασμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), πυκνά σκευάσματα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων είναι άλλες δυνατές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

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

Παράγοντες κινδύνου

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

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

	Παράγοντας κινδύνου
Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<u>Μείζονες:</u> • Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς (30-50 ml/min CrCL) • Ισχυροί αναστολείς P-gp (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5) • Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gp (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και τικαγρελόρη, βλ. παράγραφο 4.5) <u>Ελάχιστονες:</u> • Χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) σε ενήλικες ασθενείς
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)	• Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη • ΜΣΑΦ • SSRIs ή SNRIs • Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση

Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	• Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πηκτικότητας • Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων • Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα • Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα • Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
---	--

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

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

Προφυλάξεις και διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας

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

Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

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

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

Στενή κλινική επιτήρηση

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

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

Διακοπή της ετεξιλικής δαβιγατράνης

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

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας και μπορεί να εξεταστεί η χρήση του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδαρουσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

Χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

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

Εργαστηριακές παράμετροι πύξης

Αν και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δοκιμασία διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε ετεξλική δαβιγατράνη και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται.

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

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

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

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

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

Εγχείρηση και επεμβάσεις

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

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

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

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

Η ετεξλική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδارουσιζουμάμνη) στο dabigatran για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

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

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

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

Εκλεκτική εγχείρηση

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

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

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

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

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

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

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

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιο αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση

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

Ο κίνδυνος των ραχιαίων ή επισκληρίδιων 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 τη χορήγηση της πρώτης δόσης της ετεξιλικής δαβιγατράνης. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματωμάτων.

Μετεγχειρητική φάση

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

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

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

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για ετεξιλική δαβιγατράνη σε αυτούς τους ασθενείς και ως εκ τούτου θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα >2 ΑΦΤ (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 ετεξιλικής δαβιγατράνης δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

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

Ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως ετεξιλική δαβιγατράνη, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της $\beta 2$ -γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης K.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)

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

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

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Έκδοχα

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Η ετεξιλική δαβιγατράνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gr (βλ. πίνακα 8) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

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

Πίνακας 8: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<u>Αναστολείς P-gr</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοконаζόλη	Η κετοконаζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} 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.
Δρονεδαρόνη	Όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} 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.
Ιτραконаζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> , μπορεί να αναμένεται παρόμοια επίδραση όπως με την κετοконаζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση της ετεξιλικής δαβιγατράνης με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gr

	γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση του dabigatran και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
Tacrolimus	Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει <i>in vitro</i> παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gp όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Η ετεξλική δαβιγατράνη δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gp (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gp από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gp αναστολείς.
<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) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C_{max} και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μία ώρα πριν 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 τη 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 του dabigatran μετά από 2 ώρες.
Αμιωδαρόνη	Όταν η ετεξλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600 mg από το στόμα αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κινιδίνη	Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Η ετεξλική 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 $C_{max,ss}$ του dabigatran 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 ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στο dabigatran είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg ticagrelor και 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την $AUC_{\tau,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της $AUC_{\tau,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη ετεξιλική 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 δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη αύξησε την προσαρμοσμένη $AUC_{\tau,ss}$ και τη $C_{max,ss}$ 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη ετεξιλική δαβιγατράνη χορηγούμενο μόνο του.
Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gp αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.
<u>Επαγωγείς της P-gp</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran. Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65,5% και 67% αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.
<u>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται	

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

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχει ή υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία με τις παρακάτω αγωγές οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με 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 συγχωρήγηση άλλων από του στόματος ή παρεντερικών αντιπηκτικών αυξάνει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με ετεξλική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη κατά περίπου 2,5 φορές, κυρίως σχετιζόμενα με καταστάσεις αλλαγής από ένα αντιπηκτικό σε άλλο (βλ. παράγραφο 4.3). Επιπλέον, η συγχωρήγηση αντιαιμοπεταλιακών, ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασίασε τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με ετεξλική δαβιγατράνη όσο και με τη βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Πίνακας 9: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

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

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Πίνακας 10: Άλλες αλληλεπιδράσεις

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

Αλληλεπιδράσεις συνδεδεμένες με το ετεξιλική δαβιγατράνη και το μεταβολικό προφίλ του dabigatran

Η ετεξιλική δαβιγατράνη και το dabigatran 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 το dabigatran.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη.

Κύηση

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

Η ετεξιλική δαβιγατράνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα στην επίδραση του dabigatran στα βρέφη κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια αγωγής με ετεξιλική δαβιγατράνη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Συνολικά, 22% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που θεραπεύτηκαν για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής (μακροχρόνια θεραπεία έως 3 έτη), 14% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ, και 15% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

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

Από τη στιγμή που οι πληθυσμοί των ασθενών στις τρεις ενδείξεις δεν είναι συγκρίσιμοι και τα αιμορραγικά συμβάντα κατανέμονται σε διάφορες Κατηγορίες/Οργανικά Συστήματα, η περιληπτική περιγραφή μείζονος και οποιασδήποτε αιμορραγίας διαχωρίστηκε κατά ένδειξη και παρέχεται στους πίνακες 12-15 παρακάτω.

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Πίνακας 11: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συχνότητα	
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος / Προτιμώμενος όρος	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή	Θεραπεία της ΕΒΦΘ/ΠΕ και Πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ
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		
Ενδοκρανιακή 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		
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
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Σπάνιες	Όχι συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	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		
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας	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 ετεξελικής δαβιγατράνης μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η βαρύτητα (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης) θα ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση και τον βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας. Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (π.χ. γαστρεντερικές, ουρογεννητικές) παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ετεξελική δαβιγατράνη σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA). Επομένως, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική επιτήρηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχουν αξία στην ανίχνευση της λανθάνουσας αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή που επηρεάζει την αιμόσταση ή ισχυρούς αναστολείς P-gp (βλ. παράγραφο 4.4 Κίνδυνος αιμορραγίας). Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να παρουσιαστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητη καταπληξία.

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

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

Ο πίνακας 12 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας διαχωρισμένα σε μείζονα και οποιαδήποτε αιμορραγία στην πιλοτική μελέτη που ερεύνησε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή.

Πίνακας 12: Επεισόδια αιμορραγίας σε μία μελέτη που ερεύνησε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κοιλιακή 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη 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 του dabigatran σε σχέση με την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής και το μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη διατηρείται στις μεμονωμένες υποομάδες, π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία, συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα όπως αντιαιμοπεταλιακά ή αναστολείς της P-gr. Καθώς ορισμένες υποομάδες ασθενών βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας όταν ακολουθούν αγωγή με ένα αντιπηκτικό, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας για dabigatran οφείλεται στη γαστρεντερική αιμορραγία, συνήθως εμφανίζεται μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη.

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

Ο πίνακας 13 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στις συγκεντρωτικές πιλοτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Στις συγκεντρωτικές μελέτες τα κύρια τελικά σημεία ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας, της μείζονος ή κλινικά σχετικής αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5%.

Πίνακας 13: Επεισόδια αιμορραγίας στις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της ΕΒΦΘ και της ΠΕ

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για την ασφάλεια	2.456	2.462	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36, 0,99)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09, 2,74)
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36, 1,93)
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19, 2,36)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα/ κλινικά σχετική αιμορραγία	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45, 0,71)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59, 0,77)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90, 1,82)

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

Ο πίνακας 14 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Ορισμένα αιμορραγικά συμβάντα (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα (MBEs/CRBEs), οποιαδήποτε αιμορραγία) ήταν σημαντικά λιγότερα σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν ετεξιλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη.

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

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς υπό θεραπεία	1,430	1,426	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25, 1,16)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Μη μετρήσιμο*
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Μη μετρήσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Μη μετρήσιμο*
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα / κλινικά σχετική αιμορραγία	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41, 0,72)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61, 0,83)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

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

Ο πίνακας 15 δείχνει συμβάντα αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο της πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Το ποσοστό του συνδυασμού μείζονα αιμορραγικά συμβάντα/ κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα MBEs/CRBEs και το ποσοστό οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά μικρότερο σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν ετεξιλική δαβιγατράνη.

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

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

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

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Πίνακας 16: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συχνότητα
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος / Προτιμώμενος όρος	θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς
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	
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	
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Μη γνωστές
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Μη γνωστές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Μη γνωστές

Αιμορραγικές αντιδράσεις

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις της ετεξελικής 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 dabigatran (βλ. παράγραφο 5.1), επίσης σε περίπτωση που επιπρόσθετα μέτρα π.χ. αιμοδιάλυση έχουν ξεκινήσει.

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

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με ετεξελική δαβιγατράνη θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Κατά την κρίση του θεράποντος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

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

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Η ετεξιλική δαβιγατράνη είναι ένα μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν επιδεικνύει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά την από στόματος χορήγηση, η ετεξιλική δαβιγατράνη απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε dabigatran μέσω υδρόλυσης καταλυόμενης από εστεράση στο πλάσμα και το ήπαρ. Το dabigatran 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. Το dabigatran αναστέλλει την ελεύθερη θρομβίνη, τη θρομβίνη η οποία είναι δεσμευμένη στο ινώδες και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος του dabigatran και στο βαθμό της αντιπηκτικής δράσης με βάση τις μελέτες φάσης II. Το dabigatran παρατείνει το χρόνο θρομβίνης (TT), το ECT και το aPTT.

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

Το ECT μπορεί να παρέχει μία άμεση μέτρηση της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

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

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

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

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

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

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

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

Στους ασθενείς υπό θεραπεία για ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg ετεξιλική δαβιγατράνη 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 dabigatran το βράδυ), ήταν 59,7 ng/ml, με εύρος 38,6-94,5 ng/ml (25ο-75ο ποσοστιαίο εύρος). Για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) με 150 mg ετεξιλική δαβιγατράνη δύο φορές την ημέρα,

- η 90^η εκατοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 146 ng/ml,
- μία ECT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένη κατά περίπου 2,3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφέρεται στην παρατηρημένη 90^η εκατοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 74 δευτερόλεπτα,
- η 90^η 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 ετεξιλική δαβιγατράνη δύο φορές την ημέρα δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εθνική προέλευση

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

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Τα κλινικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της ετεξιλικής 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 ετεξιλικής δαβιγατράνης (110 mg και 150 mg δύο φορές την ημέρα) σε σύγκριση με ανοικτής ετικέτας βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή. Ο κύριος σκοπός σε αυτή τη μελέτη ήταν να αξιολογήσει εάν το ετεξιλική 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, ένα σύνολο 18.113 ασθενών τυχαιοποιήθηκε, με μια μέση ηλικία των 71,5 ετών 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 ετεξιλική δαβιγατράνη, σε μια δόση των 110 mg δύο φορές την ημέρα, είναι μη-κατώτερο της βαρφαρίνης στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε άτομα με κολλική μαρμαρυγή, με ένα μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας, συνολικής αιμορραγίας και μείζονος αιμορραγίας. Η δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού θανάτου, ενδοκρανιακής και συνολικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά της μείζονος αιμορραγίας με αυτή τη δόση ήταν συγκρίσιμα με της βαρφαρίνης. Τα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν ελαφρώς αυξημένα με η ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα και 150 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (αναλογία κινδύνου 1,29, $p = 0,0929$ και αναλογία κινδύνου 1,27, $p = 0,1240$, αντίστοιχα). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR τα παρατηρηθέντα οφέλη της ετεξιλικής δαβιγατράνης σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μειώνονται.

Οι πίνακες 17-19 εκθέτουν λεπτομέρειες αποτελεσμάτων-κλειδιά στο συνολικό πληθυσμό:

Πίνακας 17: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής (πρωτεύον καταληκτικό 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			
Επίπτωση (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Ποσοστό κινδύνου σε σχέση με τη βαρφαρίνη (95% CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Ανωτερότητα της τιμής p	p = 0,2721	p = 0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

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

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

Επίπτωση (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Τιμή p	0,0001	< 0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

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

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

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Οι πίνακες 20-21 εκθέτουν αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους σχετικούς υπο-πληθυσμούς:

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή, δεν αναγνωρίστηκαν υποομάδες (δηλαδή ανάλογα με ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, νεφρική λειτουργία, εθνικότητα, κ.λ.π.) με μία διαφορετική αναλογία κινδύνου σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

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

Τελικό σημείο	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
<65	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 καταληκτικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας υπήρχε μια αλληλεπίδραση της επίδρασης της θεραπείας με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας με dabigatran σε σύγκριση με βαρφαρίνη αυξήθηκε με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος

σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασιάζει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με τη ετεξιλική 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	Ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ και < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ και < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ και < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Χρήση κλοπιδογρέλης	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

Η μελέτη επέκτασης της RE-LY (RELY-ABLE) παρείχε πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για μια ομάδα ασθενών που συνέχισαν την ίδια δόση ετεξιλική δαβιγατράνη όπως ορίστηκαν στη δοκιμή RE-LY. Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για τη δοκιμή RELY-ABLE εάν δεν είχαν διακόψει μόνιμα το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν στην τελευταία επίσκεψή τους κατά την μελέτη RE-LY. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια διπλά-τυφλή δόση ετεξιλική δαβιγατράνη τυχαία καταναμεμένοι στην RE-LY, για έως 43 μήνες παρακολούθησης μετά την RE-LY (συνολικός μέσος χρόνος παρακολούθησης RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 έτη). Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ανέρχονται σε 5.897, αντιπροσωπεύοντας το 49% των ασθενών που αρχικά ορίστηκαν τυχαία να λαμβάνουν ετεξιλική δαβιγατράνη στη RE-LY και 86% των ασθενών που ήταν κατάλληλοι για την RELY-ABLE.

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

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 ετεξιλική δαβιγατράνη σε πραγματικές συνθήκες. Η μελέτη συμπεριέλαβε 4.859 ασθενείς που λάμβαναν ετεξιλική δαβιγατράνη (55% σε θεραπεία με 150 mg δύο φορές ημερησίως, 43% σε θεραπεία με 110 mg δύο φορές ημερησίως, 2% σε θεραπεία με 75 mg δύο φορές ημερησίως). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια. Οι μέσες βαθμολογίες 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 αιμορραγία του γαστρεντερικού σε 0,60 ανά 100 ασθενείς-έτη. Εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάστηκε σε 0,65 ανά 100 ασθενείς-έτη.

Επιπλέον, σε μια μη παρεμβατική μελέτη [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] σε περισσότερους από 134.000 ηλικιωμένους ασθενείς με MBKM στις Ηνωμένες Πολιτείες (συνεισφέροντας πάνω από 37.500 ασθενείς-έτη χρόνου παρακολούθησης υπό θεραπεία), τη 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 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 τη ετεξελική 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 ετεξελικής δαβιγατράνης 150 mg δύο φορές την ημέρα με τη χωρίς διακοπή προσαρμοσμένη αναλόγως του INR 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 dabigatran και 318 υποβλήθηκαν σε κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής υπό χωρίς διακοπή βαρφαρίνη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διοισοφαγία υπερηχοκαρδιογραφία (TEE) πριν την κατάλυση με καθετήρα. Η κύρια έκβαση (τεκμηριωμένη μείζον αιμορραγία σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH) παρατηρήθηκε σε 5 (1,6%) ασθενείς στην ομάδα της ετεξελικής δαβιγατράνης και 22 (6,9%) ασθενείς στην ομάδα βαρφαρίνης (διαφορά κινδύνου $-5,3\% \cdot 95\% \text{ CI } -8,4, -2,2 \cdot P = 0,0009$). Δεν υπήρξε συμβάν εγκεφαλικού επεισοδίου/συστηματικής εμβολής/ΠΠΕ (σύνθετο) στο σκέλος της ετεξελικής δαβιγατράνης, ενώ υπήρξε ένα συμβάν (ΠΠΕ) στο σκέλος της βαρφαρίνης από το χρονικό σημείο της κατάλυσης μέχρι και 8 εβδομάδες μετά την κατάλυση. Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε ότι η ετεξελική δαβιγατράνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στο ποσοστό μείζονων αιμορραγιών σε σύγκριση με την προσαρμοσμένη αναλόγως του INR βαρφαρίνη στο πλαίσιο της κατάλυσης.

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

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής ετικέτας, τυφλοποιημένου τελικού σημείου (PROBE) (Φάσης IIIb) για την αξιολόγηση της διπλής θεραπείας με 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 ≥ 80 ετών για όλες τις χώρες, ηλικίας ≥ 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 μείζονων αιμορραγιών με βάση τον ορισμό του ISTH ή κλινικά σχετικού μη μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου.

Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου ήταν 15,4% (151 ασθενείς) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξελική δαβιγατράνη 110 mg σε σύγκριση με 26,9% (264 ασθενείς) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,52 $\cdot$ 95% CI 0,42, 0,63 $\cdot$ 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 $\cdot$ 95% CI 0,58, 0,88 $\cdot$ P < 0,0001 για μη κατωτερότητα και P = 0,002 για

ανωτερότητα). Ως μέρος της περιγραφικής ανάλυσης, ο αριθμός των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων κατά TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction, Θρομβόλυση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου) ήταν χαμηλότερος και στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη από ό,τι στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 14 επεισόδια (1,4%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη 110 mg σε σύγκριση με 37 επεισόδια (3,8%) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,37· 95% CI 0,20, 0,68 P = 0,002) και 16 επεισόδια (2,1%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg σε σύγκριση με 30 επεισόδια (3,9%) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,51· 95% CI 0,28, 0,93· P = 0,03). Και οι δύο ομάδες διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη είχαν χαμηλότερα ποσοστά ενδοκρανιακής αιμορραγίας από την αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 3 επεισόδια (0,3%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη σε σύγκριση με 8 επεισόδια (1,0%) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,12· 95% CI 0,02, 0,98· P = 0,047). Η επίπτωση του σύνθετου τελικού σημείου αποτελεσματικότητας του θανάτου, θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή) ή μη προγραμματισμένης επαναγγείωσης στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με ετεξιλική δαβιγατράνη σε συνδυασμό ήταν μη κατώτερη της ομάδας τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (13,7% έναντι 13,4% αντίστοιχα· HR 1,04· 95% CI: 0,84, 1,29· P = 0,0047 για μη κατώτεροτητα). 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 κατώτεροτητα για το σύνθετο των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης.

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

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

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

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

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

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

	Ετεξλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	2.553	2.554
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	68 (2,7%)	62 (2,4 %)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,09 (0,77, 1,54)	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Συμπτωματικοί με ΠΕ	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,49, 2,62	1,52, 2,66

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

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

Το αντικείμενο της μελέτης RE-MEDY ήταν να συγκρίνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του από του στόματος ετεξλική δαβιγατράνη (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 έδειξε ότι η θεραπεία με ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα δεν ήταν κατώτερη της βαρφαρίνης (διάστημα μη κατωτερότητας: 2,85 για τη διαφορά κινδύνου και 2,8 για την αναλογία κινδύνου).

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

	Ετεξιλική δαβιγατράνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	1.430	1.426
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,44 (0,78, 2,64)	
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,85	
Ασθενείς με συμβάν στους 18 μήνες	22	17
Συγκεντρωτικός κίνδυνος στους 18 μήνες (%)	1,7	1,4
Διαφορά κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (%)	0,4	
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%		
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,8	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Συμπτωματικοί με ΠΕ	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Θάνατοι σχετικοί με ΦΘΕ	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,80, 2,07

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

Η RE-SONATE έδειξε ότι η ετεξιλική δαβιγατράνη ήταν 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 και ευαισθησίας αναλύσεις του κύριου τελικού σημείου και όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία έδειξαν ανωτερότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

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

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

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

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

Μια μελέτη φάσης II εξέτασε τη ετεξιλική 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 τη ετεξιλική δαβιγατράνη σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Στους πρόσφατα μετεγχειρητικούς ασθενείς, σημαντική αιμορραγία εκδηλώθηκε κυρίως ως αιμορραγική περικαρδιακή συλλογή, ειδικά σε ασθενείς που ξεκίνησαν νωρίς τη ετεξιλική δαβιγατράνη (δηλαδή την 3^η ημέρα) μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

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

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

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

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

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα της ετεξιλική δαβιγατράνη και 38 ασθενείς (42,2%) στην ομάδα του SOC πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνθετο τελικό σημείο (πλήρης διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από σχετιζόμενη με θνησιμότητα ΦΘΕ). Η αντίστοιχη διαφορά συχνότητας κατέδειξε τη μη κατωτερότητα της ετεξιλικής δαβιγατράνης ως προς το SOC. Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης γενικά σε όλες τις υποομάδες: δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση της θεραπείας για τις υποομάδες κατά ηλικία, φύλο, θρησκεία και παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, οι αναλογίες των ασθενών που πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες ετεξιλική δαβιγατράνη 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 ετεξιλική δαβιγατράνη και 2 ασθενείς (2,2%) στην ομάδα του SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Τριάντα οκτώ ασθενείς (21,6%) στο σκέλος της ετεξιλικής δαβιγατράνης και 22 ασθενείς (24,4%) στο σκέλος του SOC είχαν οποιοδήποτε τεκμηριωμένο αιμορραγικό επεισόδιο, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ελάσσονα. Το συνδυασμένο τελικό σημείο του τεκμηριωμένου μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος (CRNM) αιμορραγίας (κατά τη διάρκεια της αγωγής) αναφέρθηκε για 6 (3,4%) ασθενείς στην ομάδα της ετεξιλικής δαβιγατράνης και 3 (3,3%) ασθενείς στην ομάδα του SOC.

Μια ανοικτής επισημάνσης, μονού σκέλους, ασφάλειας, προοπτική, κοόρτης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (1160.108) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας της ετεξιλικής δαβιγατράνης για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Οι ασθενείς που απαιτούσαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής αγωγής για

επιβεβαιωμένη ΦΘΕ (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη.

Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) της ετεξιλικής δαβιγατράνης μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν την υποτροπή της ΦΘΕ, μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά επεισόδια) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη τυφλοποιημένη επιτροπή τεκμηρίωσης.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

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

Απορρόφηση

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

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran etexilate αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος κατά 2 ώρες.

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

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

να αποφευχθεί η ακούσια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της ετεξιλικής δαβιγατράνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Το dabigatran υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλγλυκουρονίδια. Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλγλυκουρονίδιο, το καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 10% του συνολικού dabigatran στο πλάσμα. Ίχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με αναλυτικές μεθόδους υψηλής ευαισθησίας. Το dabigatran αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητο στα ούρα, σε ρυθμό περίπου 100 ml/min που αντιστοιχεί στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Αποβολή

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

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

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

Πίνακας 25: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

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

Επιπροσθέτως, η έκθεση στο dabigatran (στο κατώτερο και στο μέγιστο επίπεδο) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής ετικέτας σε ασθενείς με MBKM με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 15-30 ml/min) που λάμβαναν ετεξιλική δαβιγατράνη 75 mg δύο φορές την ημέρα. Αυτή η αγωγή είχε ως αποτέλεσμα

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

Η κάθαρση του dabigatran με αιμοδιύλιση διερευνήθηκε σε 7 ενήλικες ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η διύλιση διενεργήθηκε με ρυθμό ροής διαλύματος 700 ml/min, διάρκεια τεσσάρων ωρών και ρυθμό ροής αίματος είτε 200 ml/min ή 350-390 ml/min. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα δε απομάκρυνση του 50% έως 60% των ελεύθερων ή ολικών συγκεντρώσεων dabigatran, 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 του dabigatran μειώθηκε με τις μειώσεις των συγκεντρώσεων πλάσματος και η σχέση φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής δεν επηρεάστηκε από τη διαδικασία.

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

Η διάμεση τιμή CrCL στη μελέτη RE-COVER ήταν 100,3 ml/min. Το 21,7% των ασθενών είχε ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL >50-<80 ml/min) και το 4,5% είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min). Οι ασθενείς με ελαφρά και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είχαν στη σταθεροποιημένη κατάσταση κατά μέσο 1,7 φορές και 3,4 φορές υψηλότερες προ-δόσης του dabigatran 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 στο dabigatran 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 ετών σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Σωματικό βάρος

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

Φύλο

Στην 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).

Εθνική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές δια-εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών σχετικά με τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του dabigatran.

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-gr) 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 του dabigatran.

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

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

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

Το dabigatran, το δραστικό τμήμα της ετεξιλικής δαβιγατράνης mesilate, παραμένει σταθερό σε συνθήκες φυσικού περιβάλλοντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ (E334)

Υπρομελλόζη (E464)

Τάλκης (E553b)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E468)
Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Κέλφος καψακίου
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Υπρομελλόζη (E464)

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης
Κόμμεα λάκκας (E904)
Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)
Καλίου υδροξείδιο (E525)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια
Φιάλη: Μετά το πρώτο άνοιγμα: 60 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 10, 30, 60, 100 και 180 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Διάτρητες κυψέλες μονής δόσης OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 10×1, 30×1, 60×1 και 180×1 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Φιάλη πολυπροπυλενίου με καπάκι προστασίας από τα παιδιά που περιέχει 60 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/017
EU/1/22/1665/018

EU/1/22/1665/019
EU/1/22/1665/020
EU/1/22/1665/021
EU/1/22/1665/022
EU/1/22/1665/023
EU/1/22/1665/024
EU/1/22/1665/027

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαΐου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Πολωνία

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Μάλτα

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα παρέχει ένα εκπαιδευτικό πακέτο για κάθε θεραπευτική ένδειξη, έχοντας ως στόχο όλους τους ιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφούν/ χρησιμοποιούν το Dabigatran etexilate Accord. Αυτό το εκπαιδευτικό πακέτο έχει σκοπό να αυξήσει την ενημέρωση σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dabigatran etexilate Accord και να δώσει καθοδήγηση σχετικά με την αντιμετώπιση αυτού του κινδύνου.

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, παράλληλα με ένα σχέδιο επικοινωνίας, με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές πριν τη διανομή του εκπαιδευτικού υλικού. Το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να είναι διαθέσιμο για διανομή και για όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις πριν την έναρξη χρήσης στο Κράτος Μέλος.

Το εκπαιδευτικό πακέτο για τον ιατρό θα πρέπει να περιέχει:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
- Οδηγό Συνταγογράφησης
- Κάρτες Ενημέρωσης Ασθενούς

Ο Οδηγός Συνταγογράφησης θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα μηνύματα κλειδιά για την ασφάλεια:

- Λεπτομέρειες πληθυσμών δυνητικά σε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας
- Πληροφορίες σχετικά με φαρμακευτικά προϊόντα που αντενδείκνυνται ή τα οποία θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή λόγω ενός αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας και/ ή αυξημένης έκθεσης σε dabigatran
- Αντένδειξη σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή
- Πίνακες δοσολόγησης για τις διαφορετικές δοσολογικές μορφές (μόνο για παιδιατρική ΦΘΕ)
- Σύσταση για μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας
- Συστάσεις για μείωση δόσης σε πληθυσμούς σε κίνδυνο (μόνο για ενδείξεις ενηλίκων)
- Διαχείριση καταστάσεων υπερδοσολογίας
- Χρήση δοκιμασιών πηκτικότητας και ερμηνεία τους
- Ότι σε όλους τους ασθενείς πρέπει να διανεμηθεί κάρτα ενημέρωσης ασθενούς και να συμβουλευθούν σχετικά:
 - Με σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και τότε να αναζητήσουν τη βοήθεια ενός επαγγελματία υγείας
 - Με τη σημασία συμμόρφωσης στη θεραπεία
 - Με την αναγκαιότητα να φέρουν την κάρτα ενημέρωσης ασθενούς μαζί τους πάντα
 - Με την ανάγκη ενημέρωσης των Επαγγελματιών Υγείας σχετικά με όλα τα φάρμακα που παίρνουν επί του παρόντος
 - Με την ανάγκη πληροφόρησης των Επαγγελματιών Υγείας για τη λήψη του Dabigatran etexilate Accord σε περίπτωση ανάγκης οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης ή επεμβατικής πράξης.
- Μια οδηγία σχετικά με τον τρόπο λήψης του Dabigatran etexilate Accord

Επίσης, ο ΚΑΚ θα παρέχει μία κάρτα ενημέρωσης ασθενούς σε κάθε συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος, το κείμενο της οποίας περιλαμβάνεται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 75 mg σκληρά καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

10 σκληρά καψάκια

30 σκληρά καψάκια

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/001-003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 75 mg καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 75 mg σκληρά καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

10x1 σκληρό καψάκιο

30x1 σκληρό καψάκιο

60x1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/004-006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 75 mg καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ ΓΙΑ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 75 mg σκληρά καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 60 ημερών.
Ημερομηνία ανοίγματος:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/025

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 75 mg καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΕΧΡΕφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 60 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/025

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 110 mg σκληρά καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

10 σκληρά καψάκια
30 σκληρά καψάκια
60 σκληρά καψάκια
100 σκληρά καψάκια
180 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/007-011

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 110 mg καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 110 mg σκληρά καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

10x 1 σκληρό καψάκιο
30x 1 σκληρό καψάκιο
60x 1 σκληρό καψάκιο
100x 1 σκληρό καψάκιο
180x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/012-016

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 110 mg καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ ΓΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 110 mg σκληρά καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 60 ημερών.
Ημερομηνία ανοίγματος:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/026

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 110 mg καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 60 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/026

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 150 mg σκληρά καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

10 σκληρά καψάκια
30 σκληρά καψάκια
60 σκληρά καψάκια
180 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/017-020

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 150 mg καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 150 mg σκληρά καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

10x 1 σκληρό καψάκιο

30x 1 σκληρό καψάκιο

60x 1 σκληρό καψάκιο

180x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/021-024

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 150 mg καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΙΑΛΗ ΓΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 150 mg σκληρά καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 60 ημερών.
Ημερομηνία ανοίγματος:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/027

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dabigatran etexilate Accord 150 mg καψάκια
ετεξιλική δαβιγατράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 60 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1665/027

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Dabigatran etexilate Accord 75 mg σκληρά καψάκια ετεξιλική δαβιγατράνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord
3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Dabigatran etexilate Accord περιέχει τη δραστική ουσία ετεξιλική δαβιγατράνη και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Δρα εμποδίζοντας μια ουσία του οργανισμού που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Dabigatran etexilate Accord χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:

- να εμποδίσει το σχηματισμό των θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος ή ισχίου.

Το Dabigatran etexilate Accord χρησιμοποιείται σε παιδιά για:

- τη θεραπεία των θρόμβων αίματος και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Μην πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ετεξιλική δαβιγατράνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Σε περίπτωση που αιμορραγείτε.
- Σε περίπτωση που έχετε ασθένεια σε όργανο του σώματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση του εγκεφάλου ή των οφθαλμών).
- Σε περίπτωση που έχετε αυξημένη τάση να αιμορραγείτε. Αυτή μπορεί να είναι είτε εκ γενετής, είτε άγνωστης αιτιολογίας ή εξαιτίας άλλων φαρμάκων.

- Εάν παίρνετε φάρμακα για την αποφυγή πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός από την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής, όταν έχετε μια φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής για να τη διατηρήσετε ανοιχτή ή όταν ο καρδιακός ρυθμός σας αποκαθίσταται στο φυσιολογικό μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε πιθανώς να προκαλέσει θάνατο.
- Αν παίρνετε από στόματος κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που παίρνετε από στόματος κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- Σε περίπτωση που παίρνετε δροναδρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- Σε περίπτωση που παίρνετε ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης, ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.
- Εάν έχετε λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα η οποία απαιτεί μόνιμη αραίωση του αίματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να μιλήσετε στο γιατρό σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή αν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιες καταστάσεις ή ασθένειες, ιδιαίτερα κάποια από αυτές που συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα:

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
 - εάν είχατε αιμορραγία πρόσφατα.
 - εάν έχετε κάνει χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) τον τελευταίο μήνα.
 - εάν έχετε υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραύμα κεφαλής ή οποιοδήποτε άλλο τραύμα που απαιτεί χειρουργική επέμβαση).
 - εάν πάσχετε από φλεγμονή του οισοφάγου ή του στομάχου.
 - εάν έχετε προβλήματα παλινδρόμησης γαστρικού υγρού στον οισοφάγο.
 - εάν λαμβάνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλ. «Άλλα φάρμακα και Dabigatran etexilate Accord» παρακάτω.
 - εάν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
 - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα).
 - εάν γνωρίζετε ότι έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ή εάν πάσχετε από αφυδάτωση (τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες σκουρόχρωμων (συμπυκνωμένων) / αφρωδών ούρων).
 - εάν είστε άνω των 75 ετών.
 - εάν είστε ενήλικας ασθενής και ζυγίζετε 50 kg ή λιγότερο.
 - μόνο εάν χρησιμοποιείται για παιδιά: εάν το παιδί έχει λοίμωξη γύρω από τον εγκέφαλο ή εντός του εγκεφάλου.
- εάν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή ή αν έχει διαγνωστεί ότι έχετε συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο να υποστείτε καρδιακή προσβολή.
- εάν έχετε μια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δε συνιστάται στην περίπτωση αυτή.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Dabigatran etexilate Accord

- εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση:
Στην περίπτωση αυτή, το Dabigatran etexilate Accord χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά εξαιτίας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και σύντομα μετά την επέμβαση.

Είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.

- εάν μια χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική στήλη σας (π.χ. για επισκληρίδιο αναισθησία/αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση ή μείωση του πόνου):
 - είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.
 - ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών σας ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη σας μετά το πέρας της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη επείγουσα φροντίδα.
- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα αν χτυπήσετε το κεφάλι σας. Παρακαλείστε να ζητήσετε επείγοντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειαστεί να εξεταστείτε από ένα γιατρό, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.
- αν γνωρίζετε ότι πάσχετε από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτός θα αποφασίσει αν χρειάζεται να αλλάξετε θεραπεία.

Άλλα φάρμακα και Dabigatran etexilate Accord

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord, εάν παίρνετε ένα από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω:**

- Φάρμακα που μειώνουν τη δημιουργία θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, phenprocoumon, ασενοκουμαρόλη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη, ριβαροξαβάνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη) εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για τον μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (π.χ. αμιωδαρόνη, δρονηδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη).
Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να χρησιμοποιείτε μειωμένη δόση του Dabigatran etexilate Accord ανάλογα με την πάθηση για την οποία συνταγογραφείται σε εσάς. Βλ. επίσης παράγραφο 3.
- Φάρμακα για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση (π.χ. τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη)
- Ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- Αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη)
- Βαλσαμόχορτο (St John's wort – *Hypericum perforatum*) ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη (δύο αντιβιοτικά)
- Αντικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φάρμακα για την αγωγή της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη)

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Dabigatran etexilate Accord στην εγκυμοσύνη και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δε θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος εκτός εάν σας συμβουλευθεί ο γιατρός σας ότι είναι ασφαλές να το πάρετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγετε να μείνετε έγκυος όσο διάστημα λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Accord.

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε όσο διάστημα λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Accord.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Dabigatran etexilate Accord δεν έχει γνωστή επίδραση στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

Το Dabigatran etexilate Accord περιέχει νάτριο

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

3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Τα σκληρά καψάκια Dabigatran etexilate Accord μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρωτά. Άλλη κατάλληλη δοσολογική μορφή, όπως τα επικαλυμμένα κοκκία, είναι διαθέσιμη για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις είναι ικανά να καταπιούν μαλακή τροφή.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Λάβετε το Dabigatran etexilate Accord όπως συστήνεται για τις ακόλουθες καταστάσεις:

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Η συνιστώμενη δόση είναι **220 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνόμενα ως 2 καψάκια των 110 mg).

Εάν η **νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη** περισσότερο από το μισό ή εάν είστε **75 ετών ή μεγαλύτερος**, η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν **αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη** η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν παίρνετε **φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη και η νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη** κατά περισσότερο από το μισό θα πρέπει να σας χορηγηθεί η μειωμένη δόση του Dabigatran etexilate Accord **75 mg** καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Και για τους δύο τύπους χειρουργικής επέμβασης, η αγωγή δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εάν υπάρχει αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης. Εάν η αγωγή δεν μπορεί να ξεκινήσει μέχρι την επόμενη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση, ξεκινήστε με δόση 2 καψακίων μία φορά την ημέρα.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος

Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Dabigatran etexilate Accord εντός 1-4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 10 ημερών.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου

Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Dabigatran etexilate Accord εντός 1-4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 28-35 ημερών.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Το **Dabigatran etexilate Accord** πρέπει να λαμβάνεται 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 εξαρτάται από το βάρος και την ηλικία. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση κατά την πορεία της αγωγής. Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακά σας, εκτός εάν ο γιατρός σας ορίσει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε κάποια από αυτά.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει την εφάπαξ και τη συνολική ημερήσια δόση Dabigatran etexilate Accord σύμφωνα με το βάρος σε χιλιοστόγραμμα (mg). Οι δόσεις εξαρτώνται από την ηλικία σε έτη του ασθενούς.

Πίνακας 1: Πίνακας δοσολογίας για τα καψάκια Dabigatran etexilate Accord

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

Εφάπαξ δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων του ενός καψακίων:

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

Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Το Dabigatran etexilate Accord μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλιστεί η μεταφορά στο στομάχι. Μη συνθλίβετε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας

Χωρίς ειδική καθοδήγηση από τον γιατρό σας μην αλλάξετε την αντιπηκτική θεραπεία σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Dabigatran etexilate Accord από την κανονική

Η λήψη υπερβολικής δόσης αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε πάρει υπερβολικό αριθμό καψακίων. Διατίθενται ειδικές επιλογές θεραπείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Συνεχίστε με τις υπόλοιπες ημερήσιες δόσεις του Dabigatran etexilate Accord την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Μια δόση που ξεχάσατε να πάρετε μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μια δόση που ξεχάσατε πρέπει να παραληφθεί εάν ο εναπομένον χρόνος είναι κάτω των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μη διπλασιάσετε μια δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Dabigatran etexilate Accord

Πάρτε το Dabigatran etexilate Accord ακριβώς όπως σας συνταγογραφείται. Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας, διότι ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου αίματος μπορεί να είναι υψηλότερος εάν σταματήσετε τη θεραπεία πολύ νωρίς.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε δυσπεψία μετά τη λήψη του Dabigatran etexilate Accord.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Dabigatran etexilate Accord επηρεάζει την πήξη του αίματος, έτσι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν, αυτές αποτελούν τις περισσότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας το οποίο δε σταματά μόνο του ή αν εμφανίσετε σημάδια εκτεταμένης αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα) συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα, αν εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταγεγραμμένες παρακάτω, ομαδοποιημένες κατά το πόσο συχνά μπορεί να εμφανιστούν.

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα), από τις αιμορροΐδες, από το ορθό, κάτω από το δέρμα, μέσα σε μια άρθρωση, από ή μετά από τραύμα ή μετά από εγχείρηση
- Δημιουργία αιματώματος ή μώλωπα μετά από εγχείρηση
- Αίμα που ανιχνεύεται στα κόπρανα μετά από εργαστηριακή εξέταση
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Αλλεργική αντίδραση
- Έμετος
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Έκκριση από τραύμα (υγρό που εκκρίνεται από τη χειρουργική πληγή)
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί στον εγκέφαλο, από μία χειρουργική τομή, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Έκκριμα στο χρώμα του αίματος από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα μετά από μία εγχείρηση
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Δυσκολία στην κατάποση
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα μετά από μια εγχείρηση

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Τριχόπτωση

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Δημιουργία αιματώματος
- Ρινορραγία
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Δυσπεψία
- Τριχόπτωση
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Μείωση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί στο στομάχι ή στο έντερο, από τον εγκέφαλο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Φαγούρα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση ή από ένα τραύμα, από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη και στη φιάλη μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη: Μετά το πρώτο άνοιγμα, η φιάλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί έως και 60 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Dabigatran etexilate Accord

- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ (E334), υπρομελλόζη (E464), τάλκης (E553b), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E468) και μαγνήσιο στεατικό (E572) (βλ. παράγραφο 2).
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει διοξείδιο τιτανίου (E171) και υπρομελλόζη (E464).
- Το μαύρο μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμμεα λάκκας (E904), προπυλενογλυκόλη (E120), μέλαν οξειδίου σιδήρου (E172) και υδροξείδιο του καλίου (E525).

Εμφάνιση του Dabigatran etexilate Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Καψάκιο μεγέθους «2» (περίπου 18 x 6 mm) με λευκό αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «MD» και λευκό, αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «75» με μαύρο μελάνι, που περιέχει μείγμα λευκών έως κιτρινωπών σφαιριδίων και κοκκίων ανοιχτού κίτρινου χρώματος.

Το Dabigatran etexilate Accord 75 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 10, 30 ή 60 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Το Dabigatran etexilate Accord 75 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε διάτρητες κυψέλες μονής δόσης OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 10x1, 30x1 και 60x1 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Το Dabigatran etexilate Accord 75 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν φιάλες πολυπροπυλενίου που περιέχουν 60 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,

08039 Barcelona,
Ισπανία

Παρασκευαστής

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Πολωνία

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Μάλτα

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Dabigatran etexilate Accord 110 mg σκληρά καψάκια ετεξιλική δαβιγατράνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord
3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Dabigatran etexilate Accord περιέχει τη δραστική ουσία ετεξιλική δαβιγατράνη και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Δρα εμποδίζοντας μια ουσία του οργανισμού που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Dabigatran etexilate Accord χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:

- να εμποδίσει το σχηματισμό των θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία μετά από χειρουργική επέμβαση αρthroπλαστικής γόνατος ή ισχίου.
- να αποτρέψει θρόμβους αίματος στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό επεισόδιο) και άλλα αιμοφόρα αγγεία στο σώμα εάν έχετε μια μορφή ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου.
- τη θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας.

Το Dabigatran etexilate Accord χρησιμοποιείται σε παιδιά για:

- τη θεραπεία των θρόμβων αίματος και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Μην πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ετεξιλική δαβιγατράνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Σε περίπτωση που αιμορραγείτε.

- Σε περίπτωση που έχετε ασθένεια σε όργανο του σώματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση του εγκεφάλου ή των οφθαλμών).
- Σε περίπτωση που έχετε αυξημένη τάση να αιμορραγείτε. Αυτή μπορεί να είναι είτε εκ γενετής, είτε άγνωστης αιτιολογίας ή εξαιτίας άλλων φαρμάκων.
- Εάν παίρνετε φάρμακα για την αποφυγή πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός από την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής, όταν έχετε μια φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής για να τη διατηρήσετε ανοιχτή ή όταν ο καρδιακός ρυθμός σας αποκαθίσταται στο φυσιολογικό μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε πιθανώς να προκαλέσει θάνατο.
- Αν παίρνετε από στόματος κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που παίρνετε από στόματος κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- Σε περίπτωση που παίρνετε δρονεδρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- Σε περίπτωση που παίρνετε ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης, ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.
- Εάν έχετε λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα η οποία απαιτεί μόνιμη αραίωση του αίματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να μιλήσετε στο γιατρό σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή αν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιες καταστάσεις ή ασθένειες, ιδιαίτερα κάποια από αυτές που συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα:

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
 - εάν είχατε αιμορραγία πρόσφατα.
 - εάν έχετε κάνει χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) τον τελευταίο μήνα.
 - εάν έχετε υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραύμα κεφαλής ή οποιοδήποτε άλλο τραύμα που απαιτεί χειρουργική επέμβαση).
 - εάν πάσχετε από φλεγμονή του οισοφάγου ή του στομάχου.
 - εάν έχετε προβλήματα παλινδρόμησης γαστρικού υγρού στον οισοφάγο.
 - εάν παίρνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλ. «Άλλα φάρμακα και Dabigatran etexilate Accord» παρακάτω.
 - εάν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
 - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα).
 - εάν γνωρίζετε ότι έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ή εάν πάσχετε από αφυδάτωση (τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες σκουρόχρωμων (συμπυκνωμένων) / αφρωδών ούρων).
 - εάν είστε άνω των 75 ετών.
 - εάν είστε ενήλικας ασθενής και ζυγίζετε 50 kg ή λιγότερο.
 - μόνο εάν χρησιμοποιείται για παιδιά: εάν το παιδί έχει λοίμωξη γύρω από τον εγκέφαλο ή εντός του εγκεφάλου.
- εάν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή ή αν έχει διαγνωσθεί ότι έχετε συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο να υποστείτε καρδιακή προσβολή.
- εάν έχετε μια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δε συνιστάται στην περίπτωση αυτή.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Dabigatran etexilate Accord

- εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση:
Στην περίπτωση αυτή, το Dabigatran etexilate Accord χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά εξαιτίας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και σύντομα μετά την επέμβαση. Είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.
- εάν μια χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική στήλη σας (π.χ. για επισκληρίδιο αναισθησία/αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση ή μείωση του πόνου):
 - είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.
 - ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών σας ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη σας μετά το πέρας της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη επείγουσα φροντίδα.
- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα αν χτυπήσετε το κεφάλι σας. Παρακαλείστε να ζητήσετε επείγοντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειαστεί να εξεταστείτε από ένα γιατρό, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.
- αν γνωρίζετε ότι πάσχετε από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτός θα αποφασίσει αν χρειάζεται να αλλάξετε θεραπεία.

Άλλα φάρμακα και Dabigatran etexilate Accord

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord, εάν παίρνετε ένα από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω:**

- Φάρμακα που μειώνουν τη δημιουργία θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, phenprocoumon, ασενοκουμαρόλη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη, ριβαροξαβάνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη) εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για τον μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (π.χ. αμιωδαρόνη, δρονηδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη).
Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να χρησιμοποιείτε μειωμένη δόση του Dabigatran etexilate Accord ανάλογα με την πάθηση για την οποία συνταγογραφείται σε εσάς. Βλ. παράγραφο 3.
- Φάρμακα για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση (π.χ. τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη)
- Ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- Αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη)
- Βαλσαμόχορτο (St John's wort – *Hypericum perforatum*) ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη (δύο αντιβιοτικά)
- Αντικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φάρμακα για την αγωγή της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη)

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Dabigatran etexilate Accord στην εγκυμοσύνη και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δε θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος εκτός εάν σας συμβουλευθεί ο γιατρός σας ότι είναι ασφαλές να το πάρετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγετε να μείνετε έγκυος όσο διάστημα λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Accord.

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε όσο διάστημα λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Accord.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Dabigatran etexilate Accord δεν έχει γνωστή επίδραση στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

Το Dabigatran etexilate Accord περιέχει νάτριο

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

3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Τα σκληρά καψάκια Dabigatran etexilate Accord μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρά. Άλλη κατάλληλη δοσολογική μορφή, όπως τα επικαλυμμένα κοκκία, είναι διαθέσιμη για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις είναι ικανά να καταπιούν μαλακή τροφή.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Λάβετε το Dabigatran etexilate Accord όπως συστήνεται για τις ακόλουθες καταστάσεις:

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Η συνιστώμενη δόση είναι **220 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 110 mg).

Εάν η **νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη** περισσότερο από το μισό ή εάν είστε **75 ετών ή μεγαλύτερος**, η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν **αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη** η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν παίρνετε **φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη και η νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη** κατά περισσότερο από το μισό θα πρέπει να σας χορηγηθεί η μειωμένη δόση του Dabigatran etexilate Accord **75 mg** καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Και για τους δύο τύπους χειρουργικής επέμβασης, η αγωγή δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εάν υπάρχει αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης. Εάν η αγωγή δεν μπορεί να ξεκινήσει μέχρι την επόμενη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση, ξεκινήστε με δόση 2 καψακίων μία φορά την ημέρα.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος

Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Dabigatran etexilate Accord εντός 1-4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 10 ημερών.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου

Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Dabigatran etexilate Accord εντός 1-4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 28-35 ημερών.

Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα**.

Εάν είστε **80 ετών ή μεγαλύτερος/η**, η συνιστώμενη δόση είναι 220 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**.

Εάν παίρνετε **φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη**, πρέπει να λαμβάνετε τη μειωμένη δόση Dabigatran etexilate Accord των 220 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**, καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί.

Εάν έχετε **ένα δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας**, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνταγογραφήσει μια δόση των 220 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**.

Μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν ο καρδιακός ρυθμός σας χρειάζεται να αποκατασταθεί στο φυσιολογικό μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται καρδιομετατροπή. Παίρνετε το Dabigatran etexilate Accord σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Εάν έχει τοποθετηθεί ένα ιατροτεχνολογικό προϊόν (ενδοπρόθεση) σε ένα αιμοφόρο αγγείο για να το διατηρεί ανοιχτό σε μια επεμβατική πράξη που ονομάζεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, μπορείτε να λάβετε θεραπεία με Dabigatran etexilate Accord αφού ο γιατρός σας αποφασίσει ότι έχει επιτευχθεί φυσιολογικός έλεγχος της πήξης του αίματος. Παίρνετε το Dabigatran etexilate Accord σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Το Dabigatran etexilate Accord πρέπει να λαμβάνεται 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 εξαρτάται από το βάρος και την ηλικία. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση κατά την πορεία της αγωγής. Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακά σας, εκτός εάν ο γιατρός σας ορίσει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε κάποια από αυτά.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει την εφάπαξ και τη συνολική ημερήσια δόση Dabigatran etexilate Accord σε χιλιοστόγραμμα (mg). Οι δόσεις εξαρτώνται από το βάρος σε χιλιόγραμμα (kg) και την ηλικία σε έτη του ασθενούς.

Πίνακας 1: Πίνακας δοσολογίας για τα καψάκια Dabigatran etexilate Accord

Συνδυασμοί βάρους / ηλικίας		Εφάπαξ δόση σε mg	Συνολική ημερήσια δόση σε mg
Βάρος σε kg	Ηλικία σε έτη		
11 έως λιγότερο από 13 kg	8 έως λιγότερο από 9 ετών	75	150
13 έως λιγότερο από 16 kg	8 έως λιγότερο από 11 ετών	110	220

16 έως λιγότερο από 21 kg	8 έως λιγότερο από 14 ετών	110	220
21 έως λιγότερο από 26 kg	8 έως λιγότερο από 16 ετών	150	300
26 έως λιγότερο από 31 kg	8 έως λιγότερο από 18 ετών	150	300
31 έως λιγότερο από 41 kg	8 έως λιγότερο από 18 ετών	185	370
41 έως λιγότερο από 51 kg	8 έως λιγότερο από 18 ετών	220	440
51 έως λιγότερο από 61 kg	8 έως λιγότερο από 18 ετών	260	520
61 έως λιγότερο από 71 kg	8 έως λιγότερο από 18 ετών	300	600
71 έως λιγότερο από 81 kg	8 έως λιγότερο από 18 ετών	300	600
81 kg ή περισσότερο	10 έως λιγότερο από 18 ετών	300	600

Εφάπαξ δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων του ενός καψακίων:

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

Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Το Dabigatran etexilate Accord μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλισθεί η μεταφορά στο στομάχι. Μη συνθλίβετε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας

Χωρίς ειδική καθοδήγηση από τον γιατρό σας μην αλλάξετε την αντιπηκτική θεραπεία σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Dabigatran etexilate Accord από την κανονική

Η λήψη υπερβολικής δόσης αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε πάρει υπερβολικό αριθμό καψακίων. Διατίθενται ειδικές επιλογές θεραπείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Συνεχίστε με τις υπόλοιπες ημερήσιες δόσεις του Dabigatran etexilate Accord την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Χρήση σε ενήλικες: Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας

Χρήση σε παιδιά: Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος
Μια δόση που ξεχάσατε να πάρετε μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μια δόση που ξεχάσατε πρέπει να παραληφθεί εάν ο εναπομένον χρόνος είναι κάτω των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μην διπλασιάσετε μια δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Dabigatran etexilate Accord

Λάβετε το Dabigatran etexilate Accord ακριβώς όπως σας συνταγογραφείται. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας, διότι ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου αίματος μπορεί να είναι υψηλότερος εάν σταματήσετε τη θεραπεία πολύ νωρίς.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε δυσπεψία μετά τη λήψη του Dabigatran etexilate Accord.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Dabigatran etexilate Accord επηρεάζει την πήξη του αίματος, έτσι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν, αυτές αποτελούν τις περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας το οποίο δε σταματά μόνο του ή αν εμφανίσετε σημάδια εκτεταμένης αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα) συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα, αν εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταγεγραμμένες παρακάτω, ομαδοποιημένες κατά το πόσο συχνά μπορεί να εμφανιστούν.

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα), από τις αιμορροΐδες, από το ορθό, κάτω από το δέρμα, μέσα σε μια άρθρωση, από ή μετά από τραύμα ή μετά από εγχείρηση
- Δημιουργία αιματώματος ή μώλωπα μετά από εγχείρηση
- Αίμα που ανιχνεύεται στα κόπρανα μετά από εργαστηριακή εξέταση
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα

- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Αλλεργική αντίδραση
- Έμετος
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Έκκριση από τραύμα (υγρό που εκκρίνεται από τη χειρουργική πληγή)
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί στον εγκέφαλο, από μία χειρουργική τομή, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Έκκριμα στο χρώμα του αίματος από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα μετά από μία εγχείρηση
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Δυσκολία στην κατάποση
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα μετά από μια εγχείρηση

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Τριχόπτωση

Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες, από το ορθό ή στον εγκέφαλο
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος

- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Δυσκολία στην κατάποση
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση, από μία χειρουργική τομή, από ένα τραύμα, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Τριχόπτωση

Σε μια κλινική μελέτη το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Dabigatran etexilate Accord ήταν αριθμητικά υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και/ή των πνευμόνων σας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Δυσπείψια

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί μέσα σε μία άρθρωση ή από έναν τραυματισμό
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Αίσθημα αδιαθεσίας

- Έμετος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα ή από τον εγκέφαλο
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος
- Τριχόπτωση

Στο κλινικό πρόγραμμα το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Dabigatran etexilate Accord ήταν υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή. Δεν παρατηρήθηκε ανισορροπία στο ποσοστό καρδιακών προσβολών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dabigatran έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Δημιουργία αιματώματος
- Ρινορραγία
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Δυσπεψία
- Τριχόπτωση
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Μείωση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί στο στομάχι ή στο έντερο, από τον εγκέφαλο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος

- Φαγούρα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση ή από ένα τραύμα, από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη και στη φιάλη μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη: Μετά το πρώτο άνοιγμα, η φιάλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί έως και 60 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Dabigatran etexilate Accord

- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ (E334), υπρομελλόζη (E464), τάλκης (E553b), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E468) και μαγνήσιο στεατικό (E572) (βλ. παράγραφο 2).
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει διοξείδιο τιτανίου (E171), και υπρομελλόζη (E464).
- Το μαύρο μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμμεα λάκκας (E904), προπυλενογλυκόλη (E120), μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172) και υδροξείδιο του καλίου (E525).

Εμφάνιση του Dabigatran etexilate Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Καψάκιο μεγέθους «1» (περίπου 19 x 7 mm) με λευκό αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «MD» και λευκό, αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «110» με μαύρο μελάνι, που περιέχει μείγμα λευκών έως κιτρινωπών σφαιριδίων και κοκκίων ανοιχτού κίτρινου χρώματος.

Το Dabigatran etexilate Accord 110 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 10, 30, 60, 100 και 180 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Το Dabigatran etexilate Accord 110 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε διάτρητες κυψέλες μονής δόσης OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 10x1, 30x1, 60x1, 100x1 και 180x1 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Το Dabigatran etexilate Accord 110 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν φιάλες πολυπροπυλενίου που περιέχουν 60 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

Παρασκευαστής

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Πολωνία

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Μάλτα

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού
Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Dabigatran etexilate Accord 150 mg σκληρά καψάκια ετεξιλική δαβιγατράνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord
3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Dabigatran etexilate Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Dabigatran etexilate Accord περιέχει τη δραστική ουσία ετεξιλική δαβιγατράνη και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Δρα εμποδίζοντας μια ουσία του οργανισμού που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Dabigatran etexilate Accord χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:

- να αποτρέπει θρόμβους αίματος στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό επεισόδιο) και άλλα αιμοφόρα αγγεία στο σώμα εάν έχετε μια μορφή ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου.
- τη θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας.

Το Dabigatran etexilate Accord χρησιμοποιείται σε παιδιά για:

- τη θεραπεία των θρόμβων αίματος και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Μην πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ετεξιλική δαβιγατράνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Σε περίπτωση που αιμορραγείτε.
- Σε περίπτωση που έχετε ασθένεια σε όργανο του σώματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση του εγκεφάλου ή των οφθαλμών).

- Σε περίπτωση που έχετε αυξημένη τάση να αιμορραγείτε. Αυτή μπορεί να είναι είτε εκ γενετής, είτε άγνωστης αιτιολογίας ή εξαιτίας άλλων φαρμάκων.
- Εάν παίρνετε φάρμακα για την αποφυγή πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή ηπαρίνη), εκτός από την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής, όταν έχετε μια φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής για να τη διατηρήσετε ανοιχτή ή όταν ο καρδιακός ρυθμός σας αποκαθίσταται στο φυσιολογικό μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε πιθανώς να προκαλέσει θάνατο.
- Αν παίρνετε από του στόματος κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που παίρνετε από του στόματος κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- Σε περίπτωση που παίρνετε δρονεδρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- Σε περίπτωση που παίρνετε ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης, ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.
- Εάν έχετε λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα η οποία απαιτεί μόνιμη αραίωση του αίματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να μιλήσετε στο γιατρό σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή αν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιες καταστάσεις ή ασθένειες, ιδιαίτερα κάποια από αυτές που συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα:

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
 - εάν είχατε αιμορραγία πρόσφατα.
 - εάν έχετε κάνει χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) τον τελευταίο μήνα.
 - εάν έχετε υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κατάγμα οστού, τραύμα κεφαλής ή οποιοδήποτε άλλο τραύμα που απαιτεί χειρουργική επέμβαση).
 - εάν πάσχετε από φλεγμονή του οισοφάγου ή του στομάχου.
 - εάν έχετε προβλήματα παλινδρόμησης γαστρικού υγρού στον οισοφάγο.
 - εάν παίρνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλ. «Άλλα φάρμακα και Dabigatran etexilate Accord» παρακάτω.
 - εάν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
 - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα).
 - εάν γνωρίζετε ότι έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ή εάν πάσχετε από αφυδάτωση (τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες σκουρόχρωμων (συμπυκνωμένων) / αφρωδών ούρων).
 - εάν είστε άνω των 75 ετών.
 - εάν είστε ενήλικας ασθενής και ζυγίζετε 50 kg ή λιγότερο.
 - μόνο εάν χρησιμοποιείται για παιδιά: εάν το παιδί έχει λοίμωξη γύρω από τον εγκέφαλο ή εντός του εγκεφάλου.
- εάν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή ή αν έχει διαγνωσθεί ότι έχετε συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο να υποστείτε καρδιακή προσβολή.
- εάν έχετε μια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δε συνιστάται στην περίπτωση αυτή.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Dabigatran etexilate Accord

- εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση:

Στην περίπτωση αυτή, το Dabigatran etexilate Accord χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά εξαιτίας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και σύντομα μετά την επέμβαση. Είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.

- εάν μια χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική στήλη σας (π.χ. για επισκληρίδιο αναισθησία/αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση ή μείωση του πόνου):
 - είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.
 - ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών σας ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη σας μετά το πέρας της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη επείγουσα φροντίδα.
- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα αν χτυπήσετε το κεφάλι σας. Παρακαλείστε να ζητήσετε επείγοντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειαστεί να εξεταστείτε από ένα γιατρό, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.
- αν γνωρίζετε ότι πάσχετε από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτός θα αποφασίσει αν χρειάζεται να αλλάξετε θεραπεία.

Άλλα φάρμακα και Dabigatran etexilate Accord

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Dabigatran etexilate Accord, εάν παίρνετε ένα από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω:**

- Φάρμακα που μειώνουν τη δημιουργία θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, phenprocoumon, ασενοκουμαρόλη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη, ριβαροξαβάνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη) εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για τον μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (π.χ. αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη).
Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να χρησιμοποιείτε μειωμένη δόση του Dabigatran etexilate Accord ανάλογα με την πάθηση για την οποία συνταγογραφείται σε εσάς. Βλ. παράγραφο 3.
- Φάρμακα για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση (π.χ. τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη)
- Ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- Αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη)
- Βαλσαμόχορτο (St John's wort – *Hypericum perforatum*) ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη (δύο αντιβιοτικά)
- Αντικα φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φάρμακα για την αγωγή της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη)

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Dabigatran etexilate Accord στην εγκυμοσύνη και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δε θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος εκτός εάν σας συμβουλεύσει ο γιατρός σας ότι είναι ασφαλές να το πάρετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγετε να μείνετε έγκυος όσο διάστημα λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Accord.

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε όσο διάστημα λαμβάνετε το Dabigatran etexilate Accord.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Dabigatran etexilate Accord δεν έχει γνωστή επίδραση στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

Το Dabigatran etexilate Accord περιέχει νάτριο

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

3. Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Τα σκληρά καψάκια Dabigatran etexilate Accord μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρωτά. Άλλη κατάλληλη δοσολογική μορφή, όπως τα επικαλυμμένα κοκκία, είναι διαθέσιμη για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις είναι ικανά να καταπιούν μαλακή τροφή.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Πάρτε το Dabigatran etexilate Accord όπως συστήνεται για τις ακόλουθες καταστάσεις:

Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των **150 mg δύο φορές την ημέρα**.

Εάν είστε **80 ετών ή μεγαλύτερος/η**, η συνιστώμενη δόση είναι 220 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**.

Εάν λαμβάνετε **φάρμακα περιέχουν βεραπαμίλη**, πρέπει να λαμβάνετε τη μειωμένη δόση Dabigatran etexilate Accord των 220 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**, καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί.

Εάν έχετε **ένα δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας**, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνταγογραφήσει μια δόση των 220 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**.

Μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν ο καρδιακός ρυθμός σας χρειάζεται να αποκατασταθεί στο φυσιολογικό μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται καρδιομετατροπή ή μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή. Παίρνετε το Dabigatran etexilate Accord σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Εάν έχει τοποθετηθεί ένα ιατροτεχνολογικό προϊόν (ενδοπρόθεση) σε ένα αιμοφόρο αγγείο για να το διατηρεί ανοιχτό σε μια επεμβατική πράξη που ονομάζεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, μπορείτε να λάβετε θεραπεία με Dabigatran etexilate Accord αφού ο γιατρός σας αποφασίσει ότι έχει επιτευχθεί φυσιολογικός έλεγχος της πήξης του αίματος. Παίρνετε το Dabigatran etexilate Accord σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Το Dabigatran etexilate Accord πρέπει να λαμβάνεται 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 εξαρτάται από το βάρος και την ηλικία. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση κατά την πορεία της αγωγής. Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακά σας, εκτός εάν ο γιατρός σας ορίσει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε κάποια από αυτά.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει την εφάπαξ και τη συνολική ημερήσια δόση Dabigatran etexilate Accord σε χιλιοστόγραμμα (mg). Οι δόσεις εξαρτώνται από το βάρος σε χιλιόγραμμα (kg) και την ηλικία σε έτη του ασθενούς.

Πίνακας 1: Πίνακας δοσολογίας για τα καψάκια Dabigatran etexilate Accord

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

Εφάπαξ δόσεις που απαιτούν συνδυασμούς περισσότερων του ενός καψακίων:

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

Πώς να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Το Dabigatran etexilate Accord μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλισθεί η μεταφορά στο στομάχι. Μη συνθλίβετε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας

Χωρίς ειδική καθοδήγηση από τον γιατρό σας μην αλλάξετε την αντιπηκτική θεραπεία σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Dabigatran etexilate Accord από την κανονική

Η λήψη υπερβολικής δόσης αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε πάρει υπερβολικό αριθμό καψακίων. Διατίθενται ειδικές επιλογές θεραπείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dabigatran etexilate Accord

Μια δόση που ξεχάσατε να πάρετε μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μια δόση που ξεχάσατε πρέπει να παραληφθεί εάν ο εναπομένον χρόνος είναι κάτω των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μην διπλασιάσετε μια δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Dabigatran etexilate Accord

Λάβετε το Dabigatran etexilate Accord ακριβώς όπως σας συνταγογραφείται. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας, διότι ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου αίματος μπορεί να είναι υψηλότερος εάν σταματήσετε τη θεραπεία πολύ νωρίς.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε δυσπεψία μετά τη λήψη του Dabigatran etexilate Accord.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Dabigatran etexilate Accord επηρεάζει την πήξη του αίματος, έτσι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν, αυτές αποτελούν τις περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας το οποίο δε σταματά μόνο του ή αν εμφανίσετε σημάδια εκτεταμένης αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα) συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα, αν εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταγεγραμμένες παρακάτω, ομαδοποιημένες κατά το πόσο συχνά μπορεί να εμφανιστούν.

Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες, από το ορθό ή στον εγκέφαλο
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Δυσκολία στην κατάποση
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση, από μία χειρουργική τομή, από ένα τραύμα, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Τριχόπτωση

Σε μια κλινική δοκιμή το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Dabigatran etexilate Accord ήταν αριθμητικά υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και/ή των πνευμόνων σας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Δυσπεψία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί μέσα σε μία άρθρωση ή από έναν τραυματισμό
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Έμετος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα ή από τον εγκέφαλο
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος
- Τριχόπτωση

Στο κλινικό πρόγραμμα το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Dabigatran etexilate Accord ήταν υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή. Δεν παρατηρήθηκε ανισορροπία στο ποσοστό καρδιακών προσβολών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dabigatran έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Δημιουργία αιματώματος
- Ρινορραγία
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος

- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Δυσπεψία
- Τριχόπτωση
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Μείωση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί στο στομάχι ή στο έντερο, από τον εγκέφαλο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Φαγούρα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση ή από ένα τραύμα, από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Dabigatran etexilate Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη και στη φιάλη μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη: Μετά το πρώτο άνοιγμα, η φιάλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί έως και 60 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Dabigatran etexilate Accord

- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg ετεξιλική δαβιγατράνη (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ (E334), υπρομελλόζη (E464), τάλκης (E553b), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), νατριούχος κροσκαρμελλόζη (E468) και μαγνήσιο στεατικό (E572) (βλ. παράγραφο 2).
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει διοξείδιο τιτανίου (E171) ινδικοκαρμίνιο και υπρομελλόζη (E464).
- Το μαύρο μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμμεα λάκκας (E904), προπυλενογλυκόλη (E120), μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172) και υδροξείδιο του καλίου (E525).

Εμφάνιση του Dabigatran etexilate Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Dabigatran etexilate Accord 150 mg σκληρά καψάκια είναι μεγέθους «0» (περίπου 22 x 8 mm) με λευκό αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «MD» και λευκό, αδιαφανές σώμα εντυπωμένο με το σύμβολο «150» με μαύρο μελάνι, που περιέχει μείγμα λευκών έως κιτρινωπών σφαιριδίων και κοκκίων ανοιχτού κίτρινου χρώματος.

Το Dabigatran etexilate Accord 150 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 10, 30, 60 και 180 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Το Dabigatran etexilate Accord 150 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε διάτρητες κυψέλες μονής δόσης OPA/Alu/ξηραντικό PE-PET/Alu/PE που περιέχουν 10x1, 30x1, 60x1 και 180x1 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Το Dabigatran etexilate Accord 150 mg σκληρά καψάκια διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν φιάλες πολυπροπυλενίου που περιέχουν 60 σκληρά καψάκια σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6^a Planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

Παρασκευαστής

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, Πολωνία

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Μάλτα

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

(Λογότυπο της Accord)

Dabigatran etexilate Accord
ετεξιλική δαβιγατράνη

- Αυτή η κάρτα πρέπει να είναι συνέχεια μαζί σας/μαζί με τον φροντιστή
- Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε την πιο πρόσφατη έκδοση (xxxx 20xx)

[

Αγαπητέ ασθενή/φροντιστή παιδιατρικού ασθενούς,

Ο ιατρός σας/ο ιατρός του παιδιού σας ξεκίνησε αγωγή με το Dabigatran etexilate Accord. Για να χρησιμοποιείτε το Dabigatran etexilate Accord με ασφάλεια, παρακαλείστε να λάβετε υπόψη σας τις σημαντικές πληροφορίες που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Η κάρτα ασθενούς περιέχει σημαντικές πληροφορίες για τη θεραπεία σας/τη θεραπεία του παιδιού σας και αυτή η κάρτα πρέπει να είναι πάντα μαζί σας/μαζί με το παιδί σας ώστε να πληροφορούνται οι επαγγελματίες υγείας ότι λαμβάνετε/το παιδί σας λαμβάνει Dabigatran etexilate Accord.

Dabigatran etexilate Accord Πληροφορίες για τους ασθενείς/φροντιστές παιδιατρικών ασθενών

Για τη θεραπεία σας / τη θεραπεία του παιδιού σας

- Το Dabigatran etexilate Accord αραιώνει το αίμα. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υπαρχόντων θρόμβων αίματος ή για την πρόληψη του σχηματισμού επικίνδυνων θρόμβων αίματος.
- Ακολουθήστε τις οδηγίες του ιατρού σας / του ιατρού του παιδιού σας όταν παίρνετε το Dabigatran etexilate Accord. Ποτέ μην παραλείπετε μια δόση ή σταματήσετε τη λήψη του Dabigatran etexilate Accord χωρίς να ενημερώσετε τον ιατρό σας/τον ιατρό του παιδιού σας.
- Ενημερώστε τον ιατρό σας / τον ιατρό του παιδιού σας για όλα τα φάρμακα που παίρνετε/που το παιδί σας παίρνει επί του παρόντος.
- Ενημερώστε τον ιατρό σας / τον ιατρό του παιδιού σας σχετικά με τη λήψη του Dabigatran etexilate Accord πριν από οποιαδήποτε χειρουργική/επεμβατική πράξη.
- Τα καψάκια Dabigatran etexilate Accord μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Το καψάκιο δεν πρέπει να σπάζεται ή να μασιέται και τα σφαιρίδια δεν πρέπει να αδειάζονται από το καψάκιο.

Πότε να ζητήσετε ιατρική συμβουλή

- Η λήψη του Dabigatran etexilate Accord μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Απευθυνθείτε στον ιατρό σας/στον ιατρό του παιδιού σας αμέσως εάν παρουσιάσετε / το παιδί σας παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας όπως: οίδημα, δυσφορία, ασυνήθιστο πόνο ή κεφαλαλγία, ζάλη, ωχρότητα, αδυναμία, ασυνήθιστους μώλωπες, ρινορραγίες, αιμορραγία από τα ούλα, κοψίματα που αιμορραγούν για ασυνήθιστα μεγάλο χρονικό διάστημα, μη φυσιολογική έμμηνο ρύση ή κολπική αιμορραγία, αίμα στα ούρα τα οποία μπορεί να είναι ροζ ή καφέ, κόκκινα/μαύρα κόπρανα, βήχα με αίμα, έμετο με αίμα ή υλικό που μοιάζει με αλεσμένο καφέ.
- Σε περίπτωση πτώσης ή τραυματισμού, ιδιαίτερα αν χτυπήσει το κεφάλι, ζητήστε επείγοντως ιατρική συμβουλή.
- Μη σταματήσετε τη λήψη του Dabigatran etexilate Accord χωρίς να ενημερώσετε τον ιατρό σας/τον ιατρό του παιδιού σας, εάν παρουσιάσετε/το παιδί σας παρουσιάσει καούρα, ναυτία, έμετο, στομαχική δυσφορία, φούσκωμα ή πόνο στην κοιλιά.

Dabigatran etexilate Accord Πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας

- Το Dabigatran etexilate Accord είναι ένα από στόματος αντιπηκτικό (άμεσος αναστολέας της θρομβίνης).
- Ενδέχεται να απαιτείται διακοπή του Dabigatran etexilate Accord πριν από χειρουργικές ή άλλες επεμβατικές πράξεις.

- Σε περίπτωση μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων, το Dabigatran etexilate Accord πρέπει να διακόπτεται άμεσα.
- Διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδαρουσιζουμάμπη) για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Για λεπτομέρειες και περισσότερες συμβουλές σχετικά με τον ανταγωνισμό της αντιπηκτικής δράσης του Dabigatran etexilate Accord, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Dabigatran etexilate Accord και της ιδαρουσιζουμάμπης.
- Το Dabigatran etexilate Accord αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών· πρέπει να διατηρείται επαρκής διούρηση. Το Dabigatran etexilate Accord υπόκειται σε αιμοκάθαρση.

Παρακαλείστε όπως συμπληρώσετε αυτό το πεδίο ή ζητήστε από τον ιατρό σας / τον ιατρό του παιδιού σας να το κάνει.

Στοιχεία ασθενούς

Όνομα ασθενούς

Ημερομηνία γέννησης

Ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή

Δόση Dabigatran etexilate Accord