

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kemény kapszula

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

75 mg dabigatrán-etexilátnak megfelelő dabigatrán-etexilát-mezilát kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Kemény kapszula.

„2”-es méretű (kb.  $18 \times 6$  mm) kapszula, melynek felső része fehér színű, átlátszatlan, „MD” felirattal jelölt, alsó része fehér színű, átlátszatlan, fekete tintával „75” felirattal jelölt, belsejében pedig fehértől világos sárgáig terjedő színű pelletek és világos sárga granulátum keveréke található.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Vénás thromboemboliás események (VTE) primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett, felnőtt korú betegeknél.

VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél, attól kezdve, hogy a gyermek képes pépes ételt lenyelni, a 18. életév betöltéséig.

Az életkornak megfelelő adagolási formákért lásd a 4.2 pontot.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

A Dabigatran etexilate Accord kemény kapszula felnőtteknek és 8 éves és idősebb gyermekeknek és serdülőknél adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. Más gyógyszerformák megfelelőbbek lehetnek ezen korosztálynál történő alkalmazásra, ilyen például a bevont granulátum, amely 12 év alatti gyermekeknél alkalmazható, amint a gyermek képes a pépes ételek lenyelésére.

Gyógyszerformák közti váltás esetén szükséges lehet a felírt dózis módosítása. A felírt dózist az adott gyógyszerforma adagolási táblázata alapján, a gyermek testtömege és életkora alapján kell megállapítani.

#### **VTE primer prevenciója ortopédiai műtéteknél**

A dabigatrán-etexilát javasolt dózisa és a terápia időtartama a VTE primer prevenciója esetén ortopédiai műtéteknél az 1. táblázatban található.

**1. táblázat. Adagolási javaslat és a terápia időtartama a VTE primer prevenciója esetén ortopédiai műtéteknél**

|                                                                                                    | A kezelés elkezdése a műtét napján, a műtét befejezése után 1-4 órával | Fenntartó dózis a műtét utáni első napon indítva                                  | A fenntartó dózis időtartama                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Elektív térdízületi endoprotézis műtét utáni betegek                                               | 1 darab 110 mg-os dabigatrán-etexilát kapszula                         | naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexilát, 2 darab 110 mg-os kapszula formájában | 10 nap                                                                   |
| Elektív csípőízületi endoprotézis műtét utáni betegek                                              |                                                                        |                                                                                   | 28-35 nap                                                                |
| <b><u>Dóziscsökkentés javasolt</u></b>                                                             |                                                                        |                                                                                   |                                                                          |
| Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance (CrCl) 30-50 ml/perc) | 1 darab 75 mg-os dabigatrán-etexilát kapszula                          | naponta egyszer 150 mg dabigatrán-etexilát, 2 darab 75 mg-os kapszula formájában  | 10 nap (térdprotézis beültetés) vagy 28-35 nap (csípőprotézis beültetés) |
| Egyidejűleg verapamilt*, amiodaront vagy kinidint szedő betegek                                    |                                                                        |                                                                                   |                                                                          |
| 75 éves vagy annál idősebb betegek                                                                 |                                                                        |                                                                                   |                                                                          |

\*Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő, egyidejűleg verapamil-kezelésben részesülő betegek esetében lásd Különleges betegcsoportok.

A kezelés elkezdését mindkét műtét esetében el kell halasztani, ha a haemostasis nincs egyensúlyban. Ha a kezelést nem kezdik el a műtét napján, a kezelést napi egyszer 2 kapszulával kell kezdeni.

**A vesefunkció ellenőrzése a dabigatrán-etexilát kezelés megkezdése előtt és a kezelés során**

Minden betegnél, különösen az idős betegeknél (75 év felett), mivel a vesekárosodás gyakorisága ebben a korosztályban nagyobb lehet:

- A dabigatrán-etexilát kezelés elkezdése előtt a kreatinin-clearance (CrCl) meghatározásával a vesefunkciót ellenőrizni kell, annak érdekében, hogy kizárhatóak legyenek azok a betegek, akik súlyos fokú vesekárosodásban szenvednek (azaz: CrCl < 30 ml/perc) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).
- A veseműködést ellenőrizni kell, ha a kezelés alatt a veseműködés rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén).

A vesefunkció (ml/percben mért CrCl) becslésére a Cockcroft-Gault módszert használják.

**Kihagyott dózis**

Az adagolást a dabigatrán-etexilát változatlan napi adagjával javasolt folytatni a következő napon ugyanabban az időben.

Nem szabad kétszeres adagot bevenni az egyes kihagyott adagok pótlására.

**A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása**

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknél gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat (lásd 4.8 pont).

### Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 24 órát várni az utolsó adag dabigatrán-etexilát után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

A dabigatrán-etexilát kezelés a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (30 ml/perc alatti kreatinin-clearance (CrCl)) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl: 30-50 ml/perc) szenvedő betegek esetében dóziscsökkentés javasolt (lásd 1. táblázat fent, valamint 4.4 és 5.1 pont).

*A dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása gyenge és közepesen erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal, pl. amiodaronnal, kinidinnel vagy verapamillal*

A dózist csökkenteni kell az 1. táblázatban foglaltak szerint (illetve lásd 4.4 és 4.5 pont). Ilyen esetben a dabigatrán-etexilátot és ezeket a gyógyszereket egyidejűleg kell bevenni.

Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a verapamillal végzett egyidejű kezeléskor meg kell fontolni a dabigatrán-etexilát napi dózisának 75 mg-ra történő csökkentését (lásd 4.4 és 4.5 pont).

#### *Idősek*

Idős betegeknél (75 év felett) dóziscsökkentés javasolt (lásd 1. táblázat fent, valamint 4.4 és 5.1 pont).

#### *Testtömeg*

Nagyon kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a javasolt adagolást alkalmazó 50 kg alatti és 110 kg feletti testtömegű betegekre vonatkozóan. A rendelkezésre álló klinikai és kinetikai adatok alapján a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont), de szoros klinikai megfigyelés javasolt (lásd 4.4 pont).

#### *Nem*

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A dabigatrán-etexilátnak gyermekeknél - a VTE primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél - javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

### VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

VTE kezelésekor gyermekeknél és serdülőknél a kezelést legalább 5 napos parenterális antikoaguláns kezelést követően kell megkezdeni. A VTE kiújulásának megelőzése érdekében végzett kezelést a korábbi kezelés folytatásaként kell alkalmazni.

**A dabigatrán-etexilát kapszulát naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.**

A dabigatrán-etexilát kapszula javasolt dózisa a beteg testtömegétől és életkorától függ, amint azt a 2. táblázat mutatja. A dózist a kezelés előrehaladtával testtömeg és életkor szerint módosítani kell.

Az adagolási táblázatban fel nem sorolt testtömeg- és életkori kombinációkra nem adható adagolási javaslat.

**2. táblázat. A táblázatban a dabigatrán-etexilát egyszeri és teljes napi adagjai vannak feltüntetve, milligramm (mg) értékben meghatározva, a beteg kilogrammban megadott testtömege (kg) és évben megadott életkora alapján.**

| Testtömeg- és életkori kombinációk |              | Egyszeri adag mg-ban | Teljes napi adag mg-ban |
|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------|
| Testtömeg (kg)                     | Életkor (év) |                      |                         |
| 11 – < 13                          | 8 – < 9      | 75                   | 150                     |
| 13 – < 16                          | 8 – < 11     | 110                  | 220                     |
| 16 – < 21                          | 8 – < 14     | 110                  | 220                     |
| 21 – < 26                          | 8 – < 16     | 150                  | 300                     |
| 26 – < 31                          | 8 – < 18     | 150                  | 300                     |
| 31 – < 41                          | 8 – < 18     | 185                  | 370                     |
| 41 – < 51                          | 8 – < 18     | 220                  | 440                     |
| 51 – < 61                          | 8 – < 18     | 260                  | 520                     |
| 61 – < 71                          | 8 – < 18     | 300                  | 600                     |
| 71 – < 81                          | 8 – < 18     | 300                  | 600                     |
| > 81                               | 10 – < 18    | 300                  | 600                     |

Egyszeri adagok, amelyek esetén több kapszula kombinálása szükséges:

300 mg: két 150 mg-os kapszula, vagy  
négy 75 mg-os kapszula  
260 mg: egy 110 mg-os plusz egy 150 mg-os kapszula, vagy  
egy 110 mg-os plusz két 75 mg-os kapszula  
220 mg: két 110 mg-os kapszula  
185 mg: egy 75 mg-os plusz egy 110 mg-os kapszula  
150 mg: egy 150 mg-os kapszula, vagy  
két 75 mg-os kapszula

#### A vesefunkció ellenőrzése a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

A kezelés megkezdése előtt a becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR) a Schwartz-formula segítségével kell meghatározni (a kreatininszint meghatározásához használt módszer a helyi laborral egyeztetendő).

A dabigatrán-etexilát kezelés az eGFR < 50 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> értékkel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az eGFR ≥ 50ml/perc/1,73m<sup>2</sup> értékkel rendelkező betegeket a 2. táblázat szerinti adaggal kell kezelni.

A kezelés alatt bizonyos klinikai helyzetekben ellenőrizni kell a vesefunkciót, amikor a vesefunkció romlását lehet sejteni (pl. hypovolemia, dehidráció, valamint bizonyos együttesen alkalmazott gyógyszerek stb.).

#### A kezelés időtartama

A kezelés időtartamát az előny/kockázat arány mérlegelése után egyedileg kell meghatározni.

#### Kihagyott dózis

A dabigatrán-etexilát kimaradt adagja még bevehető legkésőbb 6 órával a következő esedékes adag előtt. A következő esedékes adag előtti 6 órán belül a kihagyott dózist ki kell hagyni. Soha nem szabad kétszeres adagot bevenni az elfelejtett egyszeri adag pótlására.

### A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknek vagy gondozóiknak gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell a kezelőorvost (lásd 4.8 pont).

### Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag dabigatrán-etexilát után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin antagonistákra (KVA):

A betegeknél a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell értelmezni.

KVA-ról dabigatrán-etexilátra:

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása akkor kezdhető el, ha az INR < 2,0.

### Az alkalmazás módja

A gyógyszer szájon át történő alkalmazásra való.

A kapszulák étkezés közben, vagy étkezések közötti időben egyaránt bevehetőek. A kapszulákat egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell bevenni.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne nyissák ki a kapszulát, mivel ez fokozhatja a vérzés veszélyét (lásd 5.2 és 6.6 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Súlyos fokú vesekárosodás ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/perc}$ ) felnőtt betegeknél
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/perc/1,73m}^2$  gyermeknél és serdülőknél
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés
- A vérzés megnövekedett kockázatával járónak ítélt sérülések vagy egyéb állapotok. Ezek közé tartozhat a fennálló vagy közelmúltbeli gastrointestinalis fekélybetegség, nagy vérzésveszéllyel járó rosszindulatú daganat, közelmúltbeli agy- vagy gerincvelő-sérülés, közelmúltbeli agy-, gerinc- vagy szemműtét, közelmúltbeli intracranialis vérzés, ismert vagy feltételezett nyelőcső varixok, arteriovenosus malformációk, ér-aneurysmák vagy jelentős intraspinalis vagy intracerebrális ér-rendellenességek
- Más antikoagulánsal, pl. nem frakcionált heparinnal (UFH), alacsony molekulásúlyú heparinokkal (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin-származékokkal (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsokkal (warfarin, rivaroxabán, apixabán, stb.) történő egyidejű kezelés, kivéve bizonyos speciális eseteket. Ezek lehetnek az antikoaguláns terápia átállítás időszakai (lásd 4.2 pont), amikor az UFH-t a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához szükséges

dózisban adják vagy amikor az UFH adása szükséges katéteres ablatio alatt pitvarfibrilláció esetén (lásd 4.5 pont)

- Májkárosodás vagy májbetegség, aminek hatása lehet a túlélésre
- Egyidejű kezelés a következő erős P-gp inhibitorokkal: szisztémás ketokonazollal, ciklosporinnal, itraconazollal, dronedaronnal vagy fix dózisú kombinációban alkalmazott glekaprevirral/pibrentasvirral (lásd 4.5 pont)
- Antikoaguláns kezelést igénylő műbillentyű beültetése (lásd 5.1 pont)

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Vérzésveszély

A dabigatrán-etexilátot óvatosan kell alkalmazni olyan állapotokban, amelyek fokozott vérzésveszéllyel járnak, vagy azokban az esetekben, amikor az egyidejű gyógyszerelés a trombocitaaggregáció gátlásával befolyásolja a haemostasist.

A vérzés a kezelés során bárhol jelentkezhet. A haemoglobinszint és/vagy a haematocrit-érték tisztázatlan csökkenése vagy vérnyomásesés esetén vérzésforrást kell keresni.

Felnőtt betegeknél az életveszélyes vagy nem kontrollálható vérzések esetén, amikor a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztésére van szükség, specifikus antagónista szer (idarucizumab) áll rendelkezésre.

Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél.

A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására. Felnőtt betegeknél további választható lehetőségek a friss teljes vér vagy a friss fagyasztott plazma, az alvadási faktor koncentrátum (aktivált vagy nem aktivált), a rekombináns VIIa faktor vagy a trombocita-koncentrátum (lásd még 4.9 pont).

Egyes trombocitaaggregáció-gátló gyógyszerek, például a klopidoogrel és az acetilszalicilsav (ASA), vagy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID), valamint az oesophagitis, a gastritis vagy gastrooesophagealis reflux fennállása fokozza a gastrointestinalis vérzés kockázatát.

##### Kockázati tényezők

A 3. táblázat összefoglalja a vérzésveszélyt fokozó tényezőket.

#### 3. táblázat. A vérzésveszélyt fokozó tényezők

|                                             | Kockázati tényező                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmakodinámiás és kinetikai tényezők       | 75 év vagy afeletti életkor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| A dabigatrán plazmaszintjét emelő tényezők  | <p><u>Jelentős:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Felnőtt betegeknél közepesen súlyos fokú vesekárosodás (30-50 ml/perc CrCl)</li> <li>• Erős P-gp inhibitorok (lásd 4.3 és 4.5 pont)</li> <li>• Egyidejű gyógyszerelés gyenge és közepesen erős P-gp inhibitorokkal (pl. amiodaron, verapamil, kinidin és tikagrelor, lásd 4.5 pont)</li> </ul> <p><u>Kisebb:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alacsony testtömeg (&lt; 50 kg) felnőtt betegeknél</li> </ul> |
| Farmakodinámiás interakciók (lásd 4.5 pont) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA és egyéb trombocitaaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidoogrel</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• NSAID-ok</li> <li>• SSRI-k vagy SNRI-k</li> <li>• Egyéb, a haemostasist rontó gyógyszerek</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  |
| Speciális vérzésveszéllyel járó betegségek/beavatkozások | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veszélyeztetett vagy szerzett véralvadási zavarok</li> <li>• Thrombocytopenia vagy funkcionális thrombocyta károsodás</li> <li>• Közelmúltban végzett biopszia vagy jelentős trauma</li> <li>• Bakteriális endocarditis</li> <li>• Oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux</li> </ul> |

50 kilogrammnál kisebb testtömegű felnőttekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

A dabigatrán-etexilát és P-gp inhibitorok együttes alkalmazását nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél, azonban fokozódhat a vérzés kockázata (lásd 4.5 pont).

#### Óvintézkedések és a vérzésveszély kezelése

A vérzéses szövődmények kezelését lásd még a 4.9 pontban.

#### *Előny/kockázat arány mérlegelése*

Olyan károsodások, állapotok, eljárások és/vagy gyógyszeres kezelés (pl. NSAID-ok, thrombocytaaggregáció-gátlók, SSRI-k és SNRI-k, lásd 4.5 pont) esetén, amelyek jelentős mértékben fokozzák a major vérzés veszélyét, az előny-kockázat arány gondos elemzésére van szükség. A dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha az előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

A kockázati tényezőkkel rendelkező gyermekgyógyászati betegekről – beleértve az aktív meningitisben, encephalitisben és intracranialis abscessusban szenvedő betegeket (lásd 5.1 pont) – korlátozott klinikai adatok érhetők el. Ezeknek a betegeknél a dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha a várt előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

#### *Szoros klinikai megfigyelés*

A vérzés vagy anaemia jeleinek szoros megfigyelése javasolt a teljes kezelési időszakban, különösen a kockázati tényezők együttes fennállása esetén (lásd a fenti 3. táblázat). Fokozott figyelem szükséges a dabigatrán-etexilát, illetve a verapamil, az amiodaron, a kinidin vagy a klaritromicin (P-gp inhibitorok) egyidejű alkalmazásakor, különösen vérzés esetén, elsősorban vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

A vérzés jeleinek szoros megfigyelése javasolt az NSAID-okkal egyidejűleg kezelt betegek esetében (lásd 4.5 pont).

#### *A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása*

Akut veseelégtelenség fellépése esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani (lásd 4.3 pont).

Súlyos vérzés jelentkezése esetén a kezelést le kell állítani, meg kell keresni a vérzés forrását, és megfontolandó egy specifikus antidótum (idarucizumab) használata felnőtteknél. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

#### *Protonpumpa-inhibitorok használata*

A gastrointestinalis vérzés megelőzésére mérlegelhető egy protonpumpa-inhibitor (PPI) adása. Gyermekeknél és serdülőknél a protonpumpa-inhibitorokra vonatkozó helyi javallatokat kell követni.



### *Laboratóriumi koagulációs paraméterek*

Noha a gyógyszer általánosságban nem teszi szükségessé a rutinszerű antikoaguláns monitorozást, a további kockázati tényezők jelenléte esetén a dabigatránnal összefüggő alvadásgátlás mérése segíthet meghatározni a túlzott dabigatrán-expozíciót.

Hasznos információval szolgálhat a hígított thrombin idő dTT (hTI), az ekarin alvadási idő (ECT) és az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), de az eredményeket körültekintéssel kell értékelni a vizsgálatok közötti variabilitás miatt (lásd 5.1 pont).

A nemzetközi normalizált arány (INR) mérése a dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél nem megbízható, és fals pozitív INR emelkedésről számoltak be. Ezért INR vizsgálatot nem szabad végezni.

A 4. táblázat a véralvadási vizsgálatoknak azokat a mélyponti küszöbértékeit mutatja felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek. A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó küszöbértékek nem ismertek (lásd 5.1 pont).

#### **4. táblázat. A véralvadási vizsgálatok mélyponti küszöbértékei felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek**

| Vizsgálat (mélyponti érték)                    | Küszöbérték        |
|------------------------------------------------|--------------------|
| dTT [ng/ml]                                    | > 67               |
| ECT [a normálérték felső határának x-szerese]  | nincs adat         |
| aPTT [a normálérték felső határának x-szerese] | > 1,3              |
| INR                                            | Nem szabad végezni |

### Fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

A fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása mérlegelhető az akut ischaemiás stroke kezelésére, ha a beteg dTT-, ECT- (Ecarin Clotting Time, ekarin alvadási idő) vagy PTT-értéke nem haladja meg a helyi referencia tartomány szerinti normál érték felső határát (upper limit of normal, ULN).

### Műtét és beavatkozások

Dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél műtét vagy invazív beavatkozás esetén fokozott a vérzésveszély. Ezért a műtéti beavatkozás a dabigatrán-etexilát ideiglenes leállítását teheti szükségessé.

Óvatosság szükséges, és az alvadásgátló hatás ellenőrzése elengedhetetlen, ha a kezelést intervenció miatt ideiglenesen leállítják. A dabigatrán clearance-e veseelégtelenségben szenvedő betegeknél megnyúlhat (lásd 5.2 pont). Ezt minden beavatkozás előtt figyelembe kell venni. Ilyen esetben véralvadási vizsgálat (lásd 4.4 és 5.1 pont) segíthet eldönteni, hogy a haemostasis még károsodott-e.

### Akut műtét vagy sürgős beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. Ha az antikoaguláns hatás gyors felfüggesztésére van szükség, rendelkezésre áll a dabigatrán specifikus antagonistája (idarucizumab) a felnőtt betegek számára. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél.

A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

A dabigatrán kezelés felfüggesztése a betegeket az alapbetegségük miatti thrombotikus kockázatnak teszi ki. A dabigatrán-etexilát kezelés az idarucizumab adása után 24 órával újra elkezdhető, ha a beteg klinikailag stabil állapotban van, és a megfelelő haemostasis kialakult.

### Szubakut műtét/beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. A műtétet/beavatkozást lehetőség szerint az utolsó dózis után legalább 12 óráig halasztani kell. Ha a műtét nem halasztható, fokozott vérzésveszélyre lehet számítani. A vérzésveszélyt és a beavatkozás sürgősségét mérlegelni kell egymással szemben.

### Elektív műtét

Ha lehetséges, a dabigatrán-etexilátot az invazív vagy műtéti beavatkozás előtt legalább 24 órával le kell állítani. Nagyobb vérzésveszély vagy nagy műtét esetén, amikor teljes haemostasissra lehet szükség, mérlegelni lehet a dabigatrán-etexilát 2-4 nappal a műtét előtt történő leállítását.

Az 5. táblázat összefoglalja az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályokat felnőtt betegeknél.

#### **5. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályok felnőtt betegeknél**

| Vesefunkció<br>(CrCl ml/perc) | Becsült felezési<br>idő<br>(óra) | A dabigatrán-etexilátot elektív műtét előtt le kell állítani |                              |
|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                               |                                  | Nagy vérzési kockázat vagy<br>nagy műtét                     | Átlagos kockázat             |
| ≥ 80                          | ~ 13                             | 2 nappal előtte                                              | 24 órával előtte             |
| ≥ 50 - < 80                   | ~ 15                             | 2-3 nappal előtte                                            | 1-2 nappal előtte            |
| ≥ 30 - < 50                   | ~ 18                             | 4 nappal előtte                                              | 2-3 nappal előtte (> 48 óra) |

Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályokat gyermek eknél és serdülőknél a 6. táblázat foglalja össze.

#### **6. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályok gyermekeknél és serdülőknél**

| Vesefunkció<br>(eGFR ml/perc/1,73m <sup>2</sup> értékben) | Dabigatrán leállítása elektív műtét előtt          |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| > 80                                                      | 24 órával előtte                                   |
| 50 – 80                                                   | 2 nappal előtte                                    |
| < 50                                                      | Nem vizsgálták ezeket a betegeket (lásd 4.3 pont). |

### Spinalis anaesthesia /epiduralis anaesthesia /lumbalpunctio

Az olyan beavatkozások esetén, mint a spinalis anaesthesia, a haemostasis rendszer teljes működésére szükség lehet.

A spinalis vagy epiduralis haematoma veszélye fokozott lehet traumás vagy ismételt punctio, valamint epiduralis kanülök tartós alkalmazása esetén. A kanül eltávolítása után legalább 2 órának kell eltelnie a dabigatrán-etexilát első dózisának a beadásáig. Ezeknél a betegeknél gyakran kell ellenőrizni a spinalis vagy epiduralis haematoma neurológiai jeleit és tüneteit.

### Posztoperatív időszak

Az invazív eljárást vagy sebészi beavatkozást követően a dabigatrán-etexilát kezelést olyan hamar újra kell kezdeni, amennyire a klinikai helyzet megengedi, illetve amikor az adekvát haemostasis kialakult.

Óvatosan kell kezelni a vérzésveszélynek vagy túlzott expozíciónak kitett (nevezetesen vesekárosodás) (lásd még 3. táblázat) betegeket (lásd 4.4 és 5.1 pont).

### Nagy műtéti mortalitási kockázatú és thromboemboliás eseményre hajlamosító intrinsic rizikófaktorral rendelkező betegek

Ezen betegekre vonatkozóan a dabigatrán-etexilát hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok korlátozottak, ezért csak óvatosan kezelhetők.

### Csípőtáji törés műtéti kezelése

Nincs adat a dabigatrán-etexilát csípőtáji törés miatt műtetre kerülő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan. Ezért ez a kezelés nem javasolt.

### Májkárosodás

A fő vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a májenzimértékei a normál érték felső határának (ULN) kétszeresét meghaladták. Ebben a beteg alcsoportban nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálati tapasztalat, ezért a dabigatrán-etexilát alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt. Kontraindikációt jelent bármilyen májkárosodás vagy májbetegség, aminek várhatóan hatása lehet a túlélésre (lásd 4.3 pont).

### Interakció a P-gp induktorokkal

A P-gp induktorok egyidejű adása várhatóan csökkenti a dabigatrán plazmakoncentrációit, ezért együttadásukat kerülni kell (lásd 4.5 és 5.2 pont).

### Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük a dabigatrán-etexilát, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen azon betegeknél, akik mindhárom antifoszfolipid vizsgálatra pozitívnak bizonyultak (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) a DOAC-terápia az ismételt thrombotikus események magasabb gyakoriságával társulhat összehasonlítva a K-vitamin antagonistá kezeléssel.

### Aktív daganatos betegségben szenvedők (VTE kezelése gyermekeknél és serdülőknél)

Aktív daganatos betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan.

### Gyermekek és serdülők

Néhány nagyon specifikus gyermek és serdülő esetében – pl. vékonybélbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség a felszívódást érintheti – meg kell fontolni egy parenterálisan alkalmazott antikoaguláns készítmény használatát.

### Segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Transzporter interakciók

A dabigatrán-etexilát az efflux transzporter P-gp szubsztátja. A P-gp inhibitorok (lásd 7. táblázat) egyidejű adása várhatóan emelkedett dabigatrán plazmakoncentrációkat eredményez.

Hacsak a leírásban nem szerepel más, a dabigatrán és erős P-gp inhibitor együttdadása esetén szoros klinikai ellenőrzés (vérzés vagy anaemia jeleinek figyelése) szükséges. Egyes P-gp inhibitorok együttdadása esetén dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 4.2, 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

## 7. táblázat. Transzporter interakciók

| <u>P-gp inhibitorok</u>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Az egyidejű használat ellenjavallt (lásd 4.3 pont)</i>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ketokonazol                                                                     | A ketokonazol egyetlen 400 mg-os orális adagját követően 2,38-szorosára emelkedett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és 2,35-szorosára a $C_{max}$ értéke, napi egyszer 400 mg ketokonazol ismételt orális alkalmazása esetén pedig a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ 2,53-szorosára a $C_{max}$ pedig 2,49-szorosára nőtt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dronedaron                                                                      | A dabigatrán-etexilát és a dronedaron együttes adása esetén 400 mg dronedaron ismételt, napi kétszeri adagolása mellett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és $C_{max}$ értékei sorrendben kb. 2,4-szeresére, illetve 2,3-szeresére, 400 mg dronedaron egyszeri alkalmazása után pedig sorrendben kb. 2,1-szeresére, illetve 1,9-szeresére nőttek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Itrakonazol és ciklosporin                                                      | <i>In vitro</i> vizsgálatok eredményei alapján a ketokonazolhoz hasonló hatások várhatók.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Glekaprevir / pibrentaszvir                                                     | Megállapították, hogy a dabigatrán-etexilát és a fix dózisé kombinációban alkalmazott, P-gp inhibitor glekaprevir/pibrentaszvir együttes adása esetén megnő a dabigatrán expozíciója és megnövekedhet a vérzés kockázata.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Az egyidejű használat nem javasolt</i>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Takrolimus                                                                      | Megállapították, hogy a takrolimus <i>in vitro</i> hasonló mértékű inhibitoros hatással van a P-gp-re, mint amit az itrakonazol és a ciklosporin esetén észleltek. A dabigatrán-etexilátot klinikailag nem vizsgálták takrolimusszal együtt. Ugyanakkor egy másik P-gp szubsztráttal (everolimus) nyert kevés klinikai adat arra utal, hogy a takrolimusszal való P-gp gátlás gyengébb, mint amit az erős P-gp inhibitorok mellett észleltek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Óvatosság szükséges az egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Verapamil                                                                       | <p>Ha a dabigatrán-etexilátot (150 mg) szájon át adagolt verapamillal adták együtt, a dabigatrán <math>C_{max}</math>- és <math>AUC</math>-értékei megnövekedtek, a változás nagysága azonban a beadás idejétől és a verapamil gyógyszerformájától függően eltérő volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).</p> <p>A dabigatrán-expozíció legnagyobb mértékű növekedését akkor figyelték meg, amikor a verapamil azonnali hatóanyagleadású gyógyszerformájának első dózisát a dabigatrán-etexilát bevétele előtt 1 órával alkalmazták (a <math>C_{max}</math> kb. 2,8-szeresére, az <math>AUC</math> kb. 2,5-szeresére növekedett). A hatás progresszíven csökkent retard gyógyszerforma alkalmazásakor (a <math>C_{max}</math> kb. 1,9-szeresére, az <math>AUC</math> kb. 1,7-szeresére nőtt), illetve a verapamil ismételt adagolásakor (a <math>C_{max}</math> kb. 1,6-szeresére, az <math>AUC</math> kb. 1,5-szeresére nőtt).</p> <p>Nem alakult ki számottevő kölcsönhatás, ha a dabigatrán-etexilát alkalmazása után 2 órával később adagolták a verapamilt (a <math>C_{max}</math> kb. 1,1-szeresére, az <math>AUC</math> kb. 1,2-szeresére növekedett). Ezt azzal magyarázzák, hogy a dabigatrán felszívódása 2 óra alatt lezajlik.</p> |
| Amiodaron                                                                       | Ha a dabigatrán-etexilátot 600 mg-os egyszeri dózisban szájon át adagolt amiodaronnal adták együtt, az amiodaron és aktív metabolitja, a DEA felszívódásának mértéke és sebessége gyakorlatilag változatlan maradt. A dabigatrán $AUC$ -je 1,6-szeresére, a $C_{max}$ értéke pedig 1,5-szeresére nőtt. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Az amiodaron hosszú felezési idejére való tekintettel a kölcsönhatás lehetősége még az amiodaron leállítását követően több héttel is fennállhat. (lásd 4.2 és 4.4 pont).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kinidin                                                                                          | A kinidint 200 mg-os dózisban 2 óránként adták 1000 mg-os összdóziséig. A dabigatrán-etexilátot naponta kétszer adták 3 egymást követő napon, a harmadik napon kinidinnel vagy anélkül. A dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értéke 1,53-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéke pedig 1,56-szorosára nőtt a kinidin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Klaritromicin                                                                                    | Amikor egészséges önkénteseknek klaritromicint (naponta kétszer 500 mg-os adagban) adtak együtt dabigatrán-etexiláttal, 1,19-szoros $AUC$ - és 1,15-szörös $C_{max}$ -növekedést mértek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Tikagrelor                                                                                       | <p>A dabigatrán-etexilát 75 mg-os egyszeri adagját egyidejűleg alkalmazva tikagrelor 180 mg-os telítő dózisával, a dabigatrán <math>AUC</math> 1,73-szorosára, a <math>C_{max}</math> 1,95-szorosára nőtt. A tikagrelor napi kétszer 90 mg-os dózisú ismételt adagolását követően a dabigatrán-expozíció növekedéseként a <math>C_{max}</math> 1,56-szoros, az <math>AUC</math> 1,46-szoros lett.</p> <p>180 mg telítő dózisú tikagrelor és 110 mg dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása (dinamikus egyensúlyi állapotban) a dabigatrán <math>AUC_{t,ss}</math> értékét 1,49-szorosára, a <math>C_{max,ss}</math> értéket 1,65-szorosára emelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest. Ha a tikagrelor 180 mg-os telítő dózist 2 órával a 110 mg dabigatrán-etexilát után adták (dinamikus egyensúlyi állapotban), a dabigatrán <math>AUC_{t,ss}</math> értéke kisebb mértékben, 1,27-szorosára, a <math>C_{max,ss}</math> pedig 1,23-szorosára nőtt, az önmagában adott dabigatrán-etexiláttal összehasonlítva. Ez a lépcsőzetes terápia a javasolt adagolási mód a telítő dózisú tikagrelor terápia indításakor.</p> <p>Naponta kétszer 90 mg tikagrelor (fenntartó dózis) együttadása 110 mg dabigatrán-etexiláttal az illesztett dabigatrán <math>AUC_{t,ss}</math> értékét 1,26-szorosára, a <math>C_{max,ss}</math> értéket pedig 1,29-szorosára növelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest.</p> |
| Pozakonazol                                                                                      | A pozakonazol szintén gátolja bizonyos mértékben a P-gp-t, de ezt klinikailag nem vizsgálták. Óvatosság szükséges, ha a dabigatrán-etexilátot pozakonazzal egyidejűleg alkalmazzák.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <u><i>P-gp induktorok</i></u>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Az egyidejű alkalmazás kerülendő.</i>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| pl. rifampicin, közönséges orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin, vagy fenitoin | <p>Egyidejű adásuk várhatóan a dabigatrán koncentrációk csökkenését eredményezi.</p> <p>A teszt-induktor rifampicin 7 napon át napi egyszeri 600 mg dózisban alkalmazott előzetes (pre-dose) adagolása a dabigatrán csúcskoncentrációját 65,5%-kal, a teljes expozícióját pedig 67%-kal csökkentette. A rifampicin-kezelés leállítását követő 7. napon az indukáló hatás csökkent és a dabigatrán-expozíció közel a referenciaszintet érte el. A biohasznosulás további növekedését a következő 7 napban nem figyelték meg.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <u><i>Proteázinhibitorok, pl. ritonavir</i></u>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Az egyidejű használat nem javasolt</i>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| pl. ritonavir és annak más proteázinhibitorokkal való kombinációi                                | Befolyásolják a P-gp-t (gátolják vagy indukálják). Ezeket nem vizsgálták és ezért egyidejű alkalmazásuk a dabigatrán-etexiláttal nem javasolt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <u><i>P-gp szubsztrát</i></u>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Digoxin                                                                                          | Egy 24 egészséges önkéntesen végzett vizsgálatban, melyben a dabigatrán-etexilátot digoxinnal adták együtt, nem észleltek változást a digoxin, illetve klinikailag jelentős változást a dabigatrán-expozícióban.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## Antikoagulánsok és thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek

Nincs vagy csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a következő kezelésekre, melyek fokozhatják a vérzésveszélyt, ha a dabigatrán-etexiláttal egyidejűleg alkalmazzák őket: antikoagulánsok, pl. nem frakcionált heparin (UFH), alacsony molekulatömegű heparinok (LMWH) és heparin származékok (fondaparinux, dezirudin), thrombolyticus gyógyszerek és K-vitamin antagonisták, rivaroxabán vagy egyéb orális antikoagulánsok (lásd 4.3 pont) és thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek mint pl. GPIIb/IIIa receptor antagonisták, tiklopidin, praszugrél, tikagrelor, dextrán és szulfinpirazon (lásd 4.4 pont).

Az UFH a szükséges dózisban adható a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához vagy pitvarfibrilláció esetén katéteres ablatio alatt (lásd 4.3 pont).

### **8. táblázat. Interakciók antikoagulánsokkal és thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerekkel**

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NSAID-ok    | Kimutatták, hogy a rövid távú fájdalomcsillapítás céljára adott NSAID-ok nem fokozzák a vérzésveszélyt, ha dabigatrán-etexiláttal adják együtt. Egy III. fázisú klinikai vizsgálatban, amelyben a dabigatránt és a warfarint hasonlították össze a stroke megelőzésében pitvarfibrilláló betegeknél (RE-LY), a krónikus NSAID-szedés a vérzés veszélyét körülbelül 50%-kal növelte dabigatrán-etexilát és warfarin esetében is.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Klopidogrel | Fiatal egészséges önkéntes férfiakon végzett vizsgálatok szerint a dabigatrán-etexilát és a klopidogrel együttadása nem nyújtotta tovább a kapilláris vérzési időt a klopidogrel monoterápiához viszonyítva. Ezenkívül a dabigatrán $AUC_{\tau,ss}$ - és $C_{max,ss}$ -értéke, valamint a dabigatrán hatását vizsgáló alvadási vizsgálatok, illetve a klopidogrel hatását mutató thrombocytáaggregáció-gátlás lényegében változatlan maradt a kombinált kezelés és a megfelelő monoterápiák összehasonlítása során. 300 mg vagy 600 mg klopidogrel telítő dózis esetén a dabigatrán $AUC_{\tau,ss}$ - és $C_{max,ss}$ -értéke körülbelül 30-40%-kal nőtt (lásd 4.4 pont).                                                                                                                  |
| ASA         | Az ASA és napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát együttadása bármilyen vérzés veszélyét 12%-ról 18%-ra növelheti 81 mg, és 24%-ra 325 mg ASA esetében (lásd 4.4 pont).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| LMWH        | Az LMWH-k (például enoxaparin) és a dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazását külön nem vizsgálták. Három napon keresztül, naponta egyszer sc. adott 40 mg enoxaparinról történő átállítás után, az enoxaparin utolsó dózisa után 24 órával a dabigatrán-expozíció kicsivel alacsonyabb volt, mint önmagában adott dabigatrán-etexilát (egyszeri 220 mg-os dózis) után. Magasabb anti-FXa/FIIa aktivitást figyeltek meg dabigatrán-etexilát adása után enoxaparin-előkezelést követően az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz viszonyítva. A feltételezések szerint ez az enoxaparin megmaradó hatásának következménye, és klinikailag nem tekintik relevánsnak. Más, dabigatránnal kapcsolatos antikoaguláns vizsgálatok nem változtak meg lényegesen enoxaparin előkezelést követően. |

## Egyéb interakciók

### **9. táblázat. Egyéb interakciók**

|                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI-k) vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók (SNRI-k)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| SSRI-k, SNRI-k                                                                                                             | Az SSRI-k és az SNRI-k valamennyi kezelési csoportban növelték a vérzés kockázatát egy, a pitvarfibrillációban szenvedő betegeken végzett III. fázisú vizsgálatban (RE-LY), amelynek célja a dabigatrán és a warfarin stroke-megelőző hatásának vizsgálata.                                                                                       |
| <i>A gyomor pH-t befolyásoló egyéb gyógyszerek</i>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Pantoprazol                                                                                                                | Ha a dabigatrán-etexilátot pantoprazollal adták együtt, a dabigatrán AUC értékének kb. 30%-os csökkenését figyelték meg. Klinikai vizsgálatokban pantoprazolt és egyéb protonpumpa-inhibitorokat (PPI) adtak együtt dabigatrán-etexiláttal: a párhuzamos PPI-kezelés során a dabigatrán-etexilát hatásosságát csökkentő hatást nem figyeltek meg. |
| Ranitidin                                                                                                                  | A ranitidin dabigatrán-etexiláttal történő együttadásának nem volt klinikailag jelentős hatása a dabigatrán felszívódásának mértékére.                                                                                                                                                                                                            |

### A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán metabolikus profiljával kapcsolatos interakciók

A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán nem metabolizálódik a citokróm P450 rendszeren keresztül, és *in vitro* nincs hatásuk az emberi citokróm P450 enzimekre. Ezért az ezzel összefüggő gyógyszerkölsönhatások a dabigatránnal nem várhatók.

### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek kerülniük kell a teherbe esést a dabigatrán-etexilát kezelés alatt.

### Terhesség

A dabigatrán-etexilát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A dabigatrán-etexilátot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

### Szoptatás

A dabigatrán szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásaira vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A dabigatrán-etexilát kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán vizsgálati adatok.

Állatkísérletekben a nőtények termékenységre kifejtett hatást figyelték meg az implantáció csökkenése és a pre-implantációs veszteség növekedése formájában 70 mg/kg dózis esetén (ez 5-ször nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél). Más, a nőtények termékenységre kifejtett hatást nem figyelték meg. A hímek termékenységre kifejtett hatást nem találtak. Anyai toxikus dózisok esetén (ami 5-10-szer nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél), a foetalis testtömeg és az embryofoetalis életképesség csökkenését, valamint a foetalis variációk növekedését figyelték meg patkányoknál és nyulaknál. A pre- és post-natalis vizsgálatban a foetalis mortalitás növekedését észlelték az anyaállatokra toxikus dózisok esetén (a dózis olyan plazma-expozíciós szintnek felel meg, ami 4-szer nagyobb volt, mint amit a betegeknél megfigyeltek).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dabigatrán-etexilát nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A dabigatrán-etexilátot összesen körülbelül 64 000 betegen végzett klinikai vizsgálatokban értékelték; közülük körülbelül 35 000 beteg kapott dabigatrán-etexilátot.

Az aktív kontrollós, VTE prevenciós vizsgálatokban 6684 beteget kezeltek napi 150 vagy 220 mg dabigatrán-etexiláttal.

A leggyakrabban jelentett esemény a vérzés volt, ezt a betegek körülbelül 14%-ánál észlelték; a jelentős vérzések gyakorisága (a sebvérzést is beleértve) kevesebb mint 2%.

Bár a klinikai vizsgálatokban ritka gyakoriságot mutattak, mégis előfordulhatnak jelentős vagy súlyos vérzések, amelyek lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 10. táblázat a mellékhatásokat a szervrendszerek (SOC) és a gyakoriság szerint csoportosítva mutatja, a következő megállapodás szerint: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### 10. táblázat. Mellékhatások

| Szervrendszeri kategória/Preferált kifejezés                   | Gyakoriság  |
|----------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b> |             |
| Csökkent haemoglobinszint                                      | Gyakori     |
| Anaemia                                                        | Nem gyakori |
| Csökkent haematocrit                                           | Nem gyakori |
| Thrombocytopenia                                               | Ritka       |
| Neutropenia                                                    | Nem ismert  |
| Agranulocytosis                                                | Nem ismert  |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>                    |             |
| Gyógyszer-túlérzékenység                                       | Nem gyakori |
| Anafilaxiás reakció                                            | Ritka       |
| Angiooedema                                                    | Ritka       |
| Csalánkiütés                                                   | Ritka       |
| Bőrkíütés                                                      | Ritka       |
| Viszketés                                                      | Ritka       |



|                                                                       |             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|
| Hörgőgörcs                                                            | Nem ismert  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   |             |
| Koponyaűri vérzés                                                     | Ritka       |
| Érbetegségek és tünetek                                               |             |
| Haematoma                                                             | Nem gyakori |
| Seb vérzése                                                           | Nem gyakori |
| Vérzés                                                                | Ritka       |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       |             |
| Orrvérzés                                                             | Nem gyakori |
| Haemoptoe                                                             | Ritka       |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                |             |
| Emésztőrendszeri vérzés                                               | Nem gyakori |
| Rectalis vérzés                                                       | Nem gyakori |
| Aranyérvérzés                                                         | Nem gyakori |
| Hasmenés                                                              | Nem gyakori |
| Hányinger                                                             | Nem gyakori |
| Hányás                                                                | Nem gyakori |
| Gastrointestinalis fekély, a nyelőcsőfekélyt is beleértve             | Ritka       |
| Gastrooesophagitis                                                    | Ritka       |
| Gastrooesophagealis refluxbetegség                                    | Ritka       |
| Hasi fájdalom                                                         | Ritka       |
| Dyspepsia                                                             | Ritka       |
| Dysphagia                                                             | Ritka       |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                                |             |
| Kóros májfunkció/Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények              | Gyakori     |
| Glutamát-piruvát-transzamináz emelkedés                               | Nem gyakori |
| Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés                            | Nem gyakori |
| Májenzimszint-emelkedés                                               | Nem gyakori |
| Hyperbilirubinaemia                                                   | Nem gyakori |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    |             |
| Bőrvérzés                                                             | Nem gyakori |
| Alopecia                                                              | Nem ismert  |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |             |
| Haemarthros                                                           | Nem gyakori |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                |             |
| Urogenitális vérzés, a haematuriát is beleértve                       | Nem gyakori |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              |             |
| Vérzés az injekció beadásának helyén                                  | Ritka       |
| Vérzés a kanül helyén                                                 | Ritka       |
| Véres váladékozás                                                     | Ritka       |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények        |             |
| Traumás vérzés                                                        | Nem gyakori |
| Beavatkozás utáni haematoma                                           | Nem gyakori |
| Beavatkozás utáni vérzés                                              | Nem gyakori |
| Beavatkozás utáni váladékozás                                         | Nem gyakori |
| Sebváladékozás                                                        | Nem gyakori |
| Vérzés a bemetszés helyén                                             | Ritka       |
| Posztoperatív anaemia                                                 | Ritka       |
| Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások                  |             |
| Sebváladékozás                                                        | Ritka       |
| Beavatkozás utáni váladékozás                                         | Ritka       |

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

### Vérzéses reakciók

A farmakológiai hatásmódjának köszönhetően a dabigatrán-etexilát alkalmazása együtt jár a szövetek vagy szervek rejtett vagy nyílt vérzésének kockázatával. Ennek jelei, tünetei és súlyossága (beleértve a halálos kimenetelt) függ a vérzés és/vagy az anaemia helyétől, mértékétől, illetve kiterjedésétől. Klinikai vizsgálatokban nagyobb gyakorisággal figyeltek meg nyálkahártyavérzést (pl. gastrointestinalis vagy urogenitalis vérzést) a hosszú távú dabigatrán-etexilát kezelés során, szemben a KVA-kezeléssel. Ezért a megfelelő klinikai megfigyelés mellett a haemoglobin/haematocrit mérése is fontos a rejtett vérzés megállapításában. A vérzések kockázata magasabb lehet egyes betegpopulációkban, pl. közepesen súlyos fokú vesekárosodásban és/vagy a haemostasusra hatást kifejtő egyidejű kezelésben részesülő vagy erős P-gp inhibitorokkal kezelt betegek esetében (lásd 4.4 pont, Vérzésveszély). A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás, dyspnoe, valamint tisztázatlan eredetű sokk formájában jelenhetnek meg.

Ismert vérzéses szövődményeket, pl. kompartment szindrómát, és hypoperfusio okozta akut veseelégtelenséget, valamint a hajlamosító kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél antikoaguláns terápiával összefüggő nephropathiát is jelentettek már dabigatrán-etexiláttal összefüggésben. Ezért a haemorrhagia lehetőségét mérlegelni kell antikoagulált betegek állapotának értékelésekor. Felnőtt betegeknél csillapíthatatlan vérzés esetén rendelkezésre áll a dabigatrán specifikus antagonistá szere, az idarucizumab (lásd 4.9 pont).

A 11. táblázat azoknak a betegeknek a számát (%) mutatja dózis szerinti megoszlásban, akiknél a csípő- vagy térdprotézis beültetést követően primer VTE prevenció indikációban mellékhatásként a kezelési időszak alatt vérzéses esemény történt a két pivotális klinikai vizsgálatban.

### **11. táblázat: Betegek száma (%-ban), akiknél vérzéses mellékhatást észleltek**

|                  | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg<br>N (%) | Dabigatrán-etexilát<br>220 mg<br>N (%) | Enoxaparin<br>N (%) |
|------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|
| Kezelt           | 1866 (100,0)                           | 1825 (100,0)                           | 1848 (100,0)        |
| Jelentős vérzés  | 24 (1,3)                               | 33 (1,8)                               | 27 (1,5)            |
| Bármilyen vérzés | 258 (13,8)                             | 251 (13,8)                             | 247 (13,4)          |

### Agranulocytosis és neutropenia

Agranulocytosist és neutropeniát nagyon ritkán jelentettek a dabigatrán-etexilát engedélyezését követő alkalmazás során. Mivel a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során a mellékhatásokat meghatározatlan nagyságú populációból jelentették, nem lehetséges ezek gyakoriságát megbízhatóan értékelni. A becsült jelentési arány az agranulocytosis esetében 7 esemény/1 millió betegév, és a neutropenia esetén 5 esemény/1 millió betegév volt.

### Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél VTE kezelésében és VTE kiújulásának megelőzésében két III. fázisú vizsgálatban tanulmányozták (DIVERSITY és 1160.108). Összesen 328 gyermeket és serdülőt kezeltek dabigatrán-etexiláttal. A betegek az életkorral és testtömeggel korrigált dózist kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformájú dabigatrán-etexilátból.

Összességében a gyermekeknél és serdülőknél várható biztonságossági profil megegyezik a felnőttek esetén jellemzővel.

A dabigatrán-etexilátot kapó, VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekeknél és serdülőknél összesen 26%-a tapasztalt mellékhatásokat.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 12. táblázat a VTE miatt és kiújuló VTE megelőzése érdekében kezelt gyermekek és serdülők vizsgálataiban azonosított mellékhatásokat mutatja be. A mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerinti felosztásban, a következő gyakorisági kategóriák szerint ismertetjük: nagyon

gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

## 12. táblázat. Mellékhatások

|                                                                 | Gyakoriság                                                              |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Szervrendszeri kategória/Preferált kifejezés                    | VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         |                                                                         |
| Anaemia                                                         | Gyakori                                                                 |
| Csökkent haemoglobinszint                                       | Nem gyakori                                                             |
| Thrombocytopenia                                                | Gyakori                                                                 |
| Csökkent haematocrit                                            | Nem gyakori                                                             |
| Neutropenia                                                     | Nem gyakori                                                             |
| Agranulocytosis                                                 | Nem ismert                                                              |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            |                                                                         |
| Gyógyszer-túlérzékenység                                        | Nem gyakori                                                             |
| Bőrkíütés                                                       | Gyakori                                                                 |
| Viszketés                                                       | Nem gyakori                                                             |
| Anafilaxiás reakció                                             | Nem ismert                                                              |
| Angiooedema                                                     | Nem ismert                                                              |
| Csalánkiütés                                                    | Gyakori                                                                 |
| Hörgögörcs                                                      | Nem ismert                                                              |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             |                                                                         |
| Koponyaűri vérzés                                               | Nem gyakori                                                             |
| Érbetegségek és tünetek                                         |                                                                         |
| Haematoma                                                       | Gyakori                                                                 |
| Vérzés                                                          | Nem ismert                                                              |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                                         |
| Orrvérzés                                                       | Gyakori                                                                 |
| Haemoptoe                                                       | Nem gyakori                                                             |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          |                                                                         |
| Emésztőrendszeri vérzés                                         | Nem gyakori                                                             |
| Hasi fájdalom                                                   | Nem gyakori                                                             |
| Hasmenés                                                        | Gyakori                                                                 |
| Dyspepsia                                                       | Gyakori                                                                 |
| Hányinger                                                       | Gyakori                                                                 |
| Rectalis vérzés                                                 | Nem gyakori                                                             |
| Aranyérvérzés                                                   | Nem ismert                                                              |
| Gastrointestinalis fekély, a nyelőcsőfekélyt is beleértve       | Nem ismert                                                              |
| Gastrooesophagitis                                              | Nem gyakori                                                             |
| Gastrooesophagealis refluxbetegség                              | Gyakori                                                                 |
| Hányás                                                          | Gyakori                                                                 |
| Dysphagia                                                       | Nem gyakori                                                             |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                          |                                                                         |
| Kóros májfunkció/Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények        | Nem ismert                                                              |
| Glutamát-piruvát-transzamináz emelkedés                         | Nem gyakori                                                             |
| Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés                      | Nem gyakori                                                             |
| Májenzimszint-emelkedés                                         | Gyakori                                                                 |

|                                                                       |             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|
| Hyperbilirubinaemia                                                   | Nem gyakori |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    |             |
| Bőrvérzés                                                             | Nem gyakori |
| Alopecia                                                              | Gyakori     |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |             |
| Haemarthros                                                           | Nem ismert  |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                |             |
| Urogenitális vérzés, a haematuriát is beleértve                       | Nem gyakori |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              |             |
| Vérzés az injekció beadásának helyén                                  | Nem ismert  |
| Vérzés a kanül helyén                                                 | Nem ismert  |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények        |             |
| Traumás vérzés                                                        | Nem gyakori |
| Vérzés a bemetszés helyén                                             | Nem ismert  |

#### Vérzéses reakciók

A két III. fázisú vizsgálatban, VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél indikációban összesen 7 beteg (2,1%) tapasztalt egy major vérzéses eseményt, 5 beteg (1,5%) egy klinikailag jelentős, nem major vérzéses eseményt és 75 beteg (22,9%) egy kisebb vérzéses eseményt. A vérzéses események gyakorisága összességében magasabb volt az idősebb korcsoportban (12 – < 18 évesek: 28,6%), mint a fiatalabb korcsoportokban (születés – < 2 évesek: 23,3%; 2 – < 12 évesek: 16,2%). A major vagy súlyos vérzések lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A javasoltnál nagyobb dabigatrán-etexilát dózisok a beteget fokozott vérzésveszélynek teszik ki.

Túlادagolás gyanúja esetén alvadási vizsgálat segíthet meghatározni a vérzés kockázatát (lásd 4.4 és 5.1 pont). A kalibrált kvantitatív dTT (hTI) vizsgálat vagy ismételt dTT (hTI) mérések lehetővé teszik egy bizonyos dabigatrán-szint kialakulási idejének előjelzését (lásd 5.1 pont) abban az esetben is, ha kiegészítő beavatkozást, pl. dialízist kezdtek.

A túlzott alvadásgátlás a dabigatrán-etexilát kezelés megszakítását teheti szükségessé. Mivel a dabigatrán főleg a vesén keresztül választódik ki, fenn kell tartani a megfelelő diuresist. Mivel fehérjekötődése alacsony, a dabigatrán dializálható. Csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre e lehetőség használhatóságával kapcsolatban (lásd 5.2 pont).

#### A vérzéses szövődmények kezelése

Vérzéses szövődmény esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani, és a vérzésforrást ki kell deríteni. A klinikai szituációtól függően a gyógyszert elrendelő orvos megítélése szerint megfelelő szupportív kezelést, pl. sebészi vérzéscsillapítást és vérpótlást kell végezni.

Azokban a helyzetekben, amikor felnőtt betegeknél a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztése szükséges, specifikus antidótum (idarucizumab) áll rendelkezésre, mely a dabigatrán farmakodinámiás hatását antagonizálja. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.4 pont).

Mérlegelni lehet alvadási faktor koncentrációt (aktivált vagy nem aktivált) vagy rekombináns VIIa faktor adását is. Van olyan kísérletes bizonyíték, ami alátámasztja ezen gyógyszerek szerepét a

dabigatrán antikoaguláns hatásának felfüggesztésében. Ezek klinikai használhatóságára és az esetleges rebound thromboembolia kialakulásának kockázatára vonatkozóan csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az alvadási vizsgálatok a javasolt alvadási faktor koncentrációk adását követően megbízhatatlanná válhatnak. Fokozott elővigyázatossággal kell eljárni ezen vizsgálatok eredményének értékelésekor. Megfontolandó a thrombocytá-koncentrációjának adása thrombocytopenia, illetve hosszú hatású thrombocytá-ellenes gyógyszerek alkalmazását követően. A tüneti kezelést a kezelőorvos döntése alapján kell végezni.

Major vérzések esetén megfontolandó egy, a véralvadásban jártas szakemberrel való konzultáció, ha van ilyen az intézményben.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus gyógyszerek, direkt thrombin inhibitorok, ATC kód: B01AE07.

#### Hatásmechanizmus

A dabigatrán-etexilát egy kismolekulájú prodrug, amelynek nincs farmakológiai aktivitása. Orális alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan felszívódik és dabigatránná alakul a plazmában és a májban egy észteráz által katalizált hidrolízisen keresztül. A dabigatrán egy erős, kompetitív, reverzibilis direkt thrombin inhibitor, és a legfontosabb aktív forma a plazmában.

Mivel a thrombin (szerin proteáz) teszi lehetővé a fibrinogén fibrinné történő átalakulását az alvadási kaszkád során, annak gátlása megelőzi a thrombus kialakulását. A dabigatrán gátolja a szabad thrombint, a fibrinhez kötött thrombint és a thrombin által kiváltott thrombocytáaggregációt.

#### Farmakodinámiás hatások

Az *in vivo* és *ex vivo* állatkísérletekben antithrombotikus hatást és antikoaguláns aktivitást mutattak ki a dabigatrán intravénás és a dabigatrán-etexilát orális alkalmazását követően, számos thrombosisos állatmodellben.

A II. fázisú vizsgálatok alapján egyértelmű összefüggés van a plazma dabigatrán koncentrációja és az antikoaguláns hatás mértéke között. A dabigatrán megnyújtja a thrombin időt (TT), az ECT-t és az aPTT-t.

A kalibrált kvantitatív hígított TT dTT (hTI) vizsgálattal megbecsülhető a dabigatrán plazmakoncentrációja, amit össze lehet hasonlítani a várt dabigatrán plazmakoncentrációkkal. Amikor a kalibrált hígított thrombin idő dTT (hTI) teszttel mért dabigatrán plazmakoncentráció a mennyiségi meghatározás határértékénél vagy az alatt van, megfontolandó további véralvadási próbák, pl. thrombin idő (TT), ekarin alvadási idő (ECT), aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) elvégzése.

Az ECT a direkt thrombin inhibitorok aktivitásának közvetlen mérését teszi lehetővé.

Az aPTT vizsgálat széles körben elérhető és megközelítően jelzi a dabigatránnal elért alvadásgátlás intenzitását. Az aPTT érzékenysége azonban korlátozott és nem alkalmas az antikoaguláns hatás precíz mérésére, különösen magas dabigatrán plazmakoncentrációk esetén. Jóllehet a magas aPTT-értékeket körültekintően kell értelmezni, a magas aPTT-érték azt jelzi, hogy a beteg antikoagulált állapotban van.

Általánosságban feltételezhető, hogy az antikoaguláns aktivitás ezen mérései tükrözhetik a dabigatrán-szinteket és iránymutatók lehetnek a vérzésveszély megbecslésekor, pl. a dabigatrán mélyponti koncentrációjának 90. percentiliséét meghaladó értékek, vagy az aPTT-hez hasonló

koagulációs vizsgálatok mélyponton mért értékei (az aPTT küszöbértékeket lásd a 4.4 pont alatt a 4. táblázatban), melyeket a fokozott vérzésveszéllyel összefüggő tényezőkként kell figyelembe venni.

#### VTE primer prevenciója ortopédiai műtéteknél

A dabigatrán dinamikus egyensúlyi állapotban (3 nap elteltével), 220 mg dabigatrán-etexilát adása után nagyjából 2 órával mért maximális plazmakoncentrációjának geometriai átlaga 70,8 ng/ml, tartománya 35,2-162 ng/ml (25-ös és 75-ös közötti percentilis tartomány) volt. A dabigatrán adagolási intervallum végén (azaz 220 mg-os dabigatrán dózis adása után 24 órával) mért maradék koncentrációjának geometriai átlaga 22,0 ng/ml, tartománya 13,0-35,7 ng/ml (25-ös és 75-ös közötti percentilis tartomány) volt.

Egy célzott, kizárólag közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance [CrCl] 30-50 ml/perc) szenvedő, 150 mg/nap dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeken elvégzett vizsgálatban, az adagolási intervallum végén mért mélyponti koncentráció geometriai átlaga átlagosan 47,5 ng/ml volt (tartomány: 29,6-72,2 ng/ml [25-75 percentilis tartomány]).

Csípő- vagy térdprotézis beültetést követően VTE prevenció miatt naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknél

- a dabigatrán-koncentrációk 90 percentilis értéke 67 ng/ml volt a mélyponton mérve (20-28 órával a megelőző dózis után) (lásd 4.4 és 4.9 pont),
- az aPTT 90 percentilis értéke a mélyponton (20-28 órával a megelőző dózis után) 51 másodperc volt, ami a normálérték felső határának 1,3-szerese.

Az ECT értékét nem mérték a csípő- vagy térdprotézis beültetést követően VTE prevenció miatt naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknél.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Etnikai származás:*

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

#### Klinikai vizsgálatok a nagyívületi endoprotézis-műtéteket követő VTE megelőzésére

2 nagy, randomizált, parallel csoportos, kettős vak, dózismeghatározó vizsgálatban az elektív ortopédiai nagyműtetre kerülő betegek (az egyikben térd-, a másikban csípőízületi endoprotézis beültetés történt) – miután haemostasisuk biztosítottá vált – 75 vagy 110 mg dabigatrán-etexilátot kaptak a műtét után 1-4 órával, majd azt követően 150 vagy 220 mg-ot naponta egyszer, vagy 40 mg enoxaparint a műtét előtti napon, majd azt követően naponta.

A RE-MODEL vizsgálatban (térdprotézis beültetés) a kezelés 6-10 napig, a RE-NOVATE vizsgálatban (csípőprotézis beültetés) pedig 28-35 napig tartott. Összesen 2076 beteget kezeltek térd-, és 3494-et csípőprotézis beültetést követően.

Mindkét vizsgálat elsődleges végpontja az összes VTE (beleértve a pulmonális embóliát [PE] és a rutin venographiával kimutatott, akár tünetet okozó, akár tünetmentes, proximális és disztális mélyvénás thrombosis [MVT] is) és az összes mortalitás eredője volt. A másodlagos végpont a jelentős VTE (beleértve a pulmonális embóliát [PE] és a rutin venographiával kimutatott, akár tünetet okozó, akár tünetmentes, proximális MVT-t is) és a VTE-vel kapcsolatos mortalitás eredője volt, és ezt tartják klinikailag relevánsabbnak.

Mindkét vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a 220 mg és a 150 mg dabigatrán-etexilát antithrombotikus hatása statisztikailag nem volt rosszabb az enoxaparinnál az összes VTE és az összes mortalitás tekintetében. A jelentős VTE incidenciájának és a VTE-vel kapcsolatos mortalitás pontbecslésének értéke a 150 mg-os dózis esetében valamivel rosszabb volt, mint az enoxaparin esetében (13. táblázat). Jobbak voltak az eredmények a 220 mg-os dózissal, ahol a jelentős VTE incidenciájának pontbecslés értéke valamivel jobb volt az enoxaparinénál (13. táblázat).

A klinikai vizsgálatokat 65 év feletti átlagéletkorú betegpopuláción végezték.

A III. fázisú klinikai vizsgálatok során a nők és férfiak között nem volt különbség a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó adatok tekintetében.

A RE-MODEL és a RE-NOVATE vizsgálatokban a betegek (5539 kezelt beteg) 51%-a szenvedett egyidejűleg hipertóniában, 9%-a diabetesben, 9%-a egyidejű koszorúér betegségben, és 20%-uk anamnézisében szerepelt vénás elégtelenség. A felsorolt betegségek egyike sem befolyásolta a dabigatrán VTE prevencióra kifejtett hatását vagy a vérzés gyakoriságát.

A súlyos VTE-re és VTE-vel kapcsolatos mortalitási végpontra vonatkozó adatok homogének voltak az elsődleges hatékonysági végpont tekintetében, és az adatok a 13. táblázatban láthatók.

Az összes VTE és az összes mortalitás végpontra vonatkozó adatok a 14. táblázatban láthatók.

A megállapított jelentős vérzéses végpontokra vonatkozó adatok a 15. táblázatban, alább találhatóak.

**13. táblázat: A súlyos VTE és VTE-vel kapcsolatos mortalitás elemzése a RE-MODEL és RE-NOVATE ortopédiai műtéti vizsgálatok kezelési periódusa alatt**

| Vizsgálat                               | Dabigatrán-etexilát<br>220 mg | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg | Enoxaparin<br>40 mg |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| RE-NOVATE (csípő)                       |                               |                               |                     |
| N                                       | 909                           | 888                           | 917                 |
| Incidencia (%)                          | 28 (3,1)                      | 38 (4,3)                      | 36 (3,9)            |
| Relatív hazard az enoxaparinnal szemben | 0,78                          | 1,09                          |                     |
| 95% CI                                  | 0,48, 1,27                    | 0,70, 1,70                    |                     |
| RE-MODEL (térd)                         |                               |                               |                     |
| N                                       | 506                           | 527                           | 511                 |
| Incidencia (%)                          | 13 (2,6)                      | 20 (3,8)                      | 18 (3,5)            |
| Relatív hazard az enoxaparinnal szemben | 0,73                          | 1,08                          |                     |
| 95% CI                                  | 0,36, 1,47                    | 0,58, 2,01                    |                     |

**14. táblázat: Az összes VTE és az összes mortalitás elemzése a RE-NOVATE és a RE-MODEL ortopéd sebészeti vizsgálatok kezelési időszaka alatt**

| Vizsgálat                               | Dabigatrán-etexilát<br>220 mg | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg | Enoxaparin<br>40 mg |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| RE-NOVATE (csípő)                       |                               |                               |                     |
| N                                       | 880                           | 874                           | 897                 |
| Incidencia (%)                          | 53 (6,0)                      | 75 (8,6)                      | 60 (6,7)            |
| Relatív hazard az enoxaparinnal szemben | 0,9                           | 1,28                          |                     |
| 95% CI                                  | (0,63, 1,29)                  | (0,93, 1,78)                  |                     |
| RE-MODEL (térd)                         |                               |                               |                     |
| N                                       | 503                           | 526                           | 512                 |
| Incidencia (%)                          | 183 (36,4)                    | 213 (40,5)                    | 193 (37,7)          |
| Relatív hazard az enoxaparinnal szemben | 0,97                          | 1,07                          |                     |
| 95% CI                                  | (0,82, 1,13)                  | (0,92, 1,25)                  |                     |

**15. táblázat: Kezelés mellett jelentkező jelentős vérzéses események (MVE) az egyes RE-MODEL és RE-NOVATE vizsgálatokban**

| Vizsgálat          | Dabigatrán-etexilát<br>220 mg | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg | Enoxaparin<br>40 mg |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| RE-NOVATE (csípő)  |                               |                               |                     |
| Kezelt betegek N   | 1146                          | 1163                          | 1154                |
| A MVE-k száma N(%) | 23 (2,0)                      | 15 (1,3)                      | 18 (1,6)            |
| RE-MODEL (térd)    |                               |                               |                     |
| Kezelt betegek N   | 679                           | 703                           | 694                 |
| A MVE-k száma N(%) | 10 (1,5)                      | 9 (1,3)                       | 9 (1,3)             |

#### A thromboembolia megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatok műbillentyű beültetett betegeknél

Egy II. fázisú vizsgálat a dabigatrán-etexilátot és a warfarint vizsgálta összesen 252, a közelmúltban (pl. az aktuális kórházi kezelés során) mechanikus műbillentyű beültetésen átesett, valamint mechanikus műbillentyű beültetésen több mint három hónappal korábban átesett betegeknél. Több thromboemboliás eseményt (főként stroke-ot és szimptomatikus/aszimptomatikus műbillentyű-thrombosit) és több vérzéses eseményt figyeltek meg a dabigatrán-etexilátnál, mint a warfarinnál. A korai posztoperatív szakban lévő betegeknél a jelentős vérzéses események döntően véres pericardialis folyadékgyülem formájában jelentkeztek, különösen azoknál a betegeknél, akik a billentyű-beültetés után korán (a 3. napon) megkezdték a dabigatrán-etexilát szedését (lásd 4.3 pont).

#### Gyermekek és serdülők

##### Klinikai vizsgálatok a nagyízületi endoprotézis-műtétet követő VTE megelőzésére

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a dabigatrán-etexilátot tartalmazó referencia gyógyszer vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a vénás thromboemboliás események primer prevenciójára a VTE primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél javallat esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

##### VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél



A DIVERSITY vizsgálatot azért végezték, hogy bizonyítsák a dabigatrán-etexilát hatásosságát és biztonságosságát a szokásos ellátással összehasonlítva VTE kezelésében gyermekeknél és serdülőknél a születéstől a 18. életév betöltéséig. A vizsgálat nyílt elrendezésű, randomizált, parallel csoportos, non-inferioritási vizsgálat volt. A bevont betegeket 2:1 arányban randomizálták a dabigatrán-etexilát életkornak megfelelő gyógyszerformájára (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat) (a dózist az életkorhoz és a testtömeghez igazították) vagy a szokásos kezelésre, amely alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) vagy K-vitamin antagonistá (KVA) vagy fondaparinux volt (egy 12 éves betegnél). Az elsődleges végpont egy összetett végpont volt, ami a thrombus teljes megszűnését, a VTE kiújulásának hiányát és a VTE miatti mortalitás hiányát foglalta magában. Az aktív meningitis, encephalitis és intracranialis abscessus kizáró tényezők voltak.

Összesen 267 beteget randomizáltak. Közülük 176 beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal és 90 beteget a szokásos kezeléssel (1 randomizált beteget nem kezeltek). 168 beteg volt 12 – < 18 éves, 64 beteg volt 2 – < 12 éves és 35 beteg volt 2 évesnél fiatalabb.

A 267 randomizált beteg közül a dabigatrán-etexilát csoportból 81 beteg (45,8%) és a szokásos kezelési csoportból 38 beteg (42,2%) felelt meg az összetett elsődleges végpontnak (thrombus teljes megszűnése, VTE kiújulásának hiánya és VTE miatti mortalitás hiánya). A megfelelő arányok különbsége bizonyította a dabigatrán-etexilát non-inferioritását a szokásos kezeléssel szemben. Általánosságban konzisztens eredményeket figyeltek meg az alcsoportokban: nem volt szignifikáns különbség a kezelési hatásosságban az életkor, nem, régió és bizonyos kockázati tényezők megléte szerinti alcsoportokban. A 3, különböző életkor szerinti rétegben az elsődleges hatásossági végpontot elért betegek aránya a dabigatrán-etexilát és a szokásos kezelés csoportjában sorrendben a következő volt: születéstől < 2 éves korig 13/22 (59,1%) és 7/13 (53,8%) volt, 2 évtől < 12 éves korig 21/43 (48,8%) és 12/21 (57,1%) volt, illetve 12 évtől < 18 éves korig 47/112 (42,0%) és 19/56 (33,9%) volt.

Major vérzésnek minősített eseteket 4 betegnél (2,3%) jelentettek a dabigatrán-etexilát csoportban és 2 betegnél (2,2%) a szokásos kezelést kapó csoportban. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az első major vérzéses eseményig eltelt időben. A dabigatrán-etexilát karon 38 beteg (21,6%) és a szokásos kezelést kapó karon 22 beteg (24,4%) tapasztalt minősített vérzéses eseményt, ezek többségét minornak sorolták be. A minősített major vérzéses események (MVE) vagy a klinikailag releváns nem major (CRNM) vérzések (a kezelésben) összetett végpontját a dabigatrán-etexilát csoportban 6 betegnél (3,4%) és a szokásos kezelést kapó csoportban 3 betegnél (3,3%) jelentették.

Egy nyílt elrendezésű, egykaros, biztonságossági prospektív kohorszos, multicentrikus III. fázisú vizsgálatot (1 160.108) végeztek a dabigatrán-etexilát biztonságosságának felmérésére a VTE kiújulásának prevenciójában gyermekeknél és serdülőknél születéstől 18 éves kor betöltéséig. Az igazolt VTE elsődleges kezelésének teljesítése után klinikai kockázati tényezők megléte miatt további antikoagulálást (legalább 3 hónapig) igénylő betegek, valamint a DIVERSITY vizsgálatot teljesítő betegek voltak bevonhatók a vizsgálatba.

Az alkalmas betegek az életkoruk és testtömegük alapján korrigált dózisban dabigatrán-etexilátot kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformában (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat), amíg a klinikai kockázati tényező meg nem szűnt, vagy legfeljebb 12 hónapig. A vizsgálat elsődleges végpontjai közé tartoztak a VTE kiújulása, a major és a minor vérzéses események, valamint a mortalitás (teljes és a thrombotikus vagy thromboemboliás eseményekkel összefüggő) a 6. és a 12. hónapra. A kimenet eseményeit egy független értékelőbizottság minősítette vak módon.

Összesen 214 beteg lépett be a vizsgálatba, köztük 162 beteg az életkor szerinti 1. rétegbe (12 – < 18 éves kor), 43 beteg az életkor szerinti 2. rétegbe (2 – < 12 éves kor) és 9 beteg az életkor szerinti 3. rétegbe (születés – < 2 éves kor) tartozott. A kezelési időszakban, a kezelés kezdete utáni első 12 hónapban 3 betegnél (1,4%) újult ki a VTE, amit a bizottság is megerősített. A kezelési időszakban 48 betegnél (22,5%) jelentettek megerősített vérzéses eseményt az első 12 hónapban. A vérzéses események többsége minor volt. 3 betegnél (1,4%) egy megerősített major vérzéses esemény

jelentkezett az első 12 hónapban. 3 betegnél (1,4%) jelentkezett megerősített CRNM vérzés az első 12 hónapban.

A kezelés alatt nem következett be haláleset. A kezelési időszakban 3 betegnél (1,4%) alakult ki posztthrombotikus szindróma (PTS) vagy rosszabbodott a PTS-e az első 12 hónapban.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Orális alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan és teljes mértékben átalakul dabigatránná, ami a plazmában az aktív forma. Az elsődleges metabolikus út a dabigatrán-etexilát prodrug észteráz által katalizált hidrolízisen keresztüli hasítása aktív dabigatránná. A dabigatrán-etexilát *per os* alkalmazását követően a dabigatrán abszolút biohasznosulása körülbelül 6,5%.

A dabigatrán-etexilát egészséges önkénteseknek történő orális alkalmazása után a dabigatrán farmakokinetikai profilját a plazmában a plazmakoncentrációk gyors emelkedése jellemzi, a  $C_{max}$  0,5-2 órán belül kialakul a bevétele követően.

### Felszívódás

Egy, a dabigatrán-etexilát posztoperatív, a műtét után 1-3 órával észlelhető felszívódását értékelő vizsgálat viszonylag lassú felszívódást mutatott egészséges önkéntesekkel összehasonlítva, a plazma koncentráció-idő profil egyenletes volt, magas plazma csúcskoncentrációk nélkül. A plazma csúcskoncentrációk – függetlenül az orális gyógyszerformulától – a következő tényezők miatt 6 órával a beadást követően alakultak ki a posztoperatív időszakban: anesztézia, gastrointestinalis paresis és a műtét hatásai. Egy másik vizsgálatban kimutatták, hogy lassú és elhúzódó felszívódás általában csak a műtét napján észlelhető. A további napokon a dabigatrán felszívódása gyors, és a plazma csúcskoncentrációk 2 órával a gyógyszer beadását követően kialakulnak.

Az étkezés nem befolyásolja a dabigatrán-etexilát biohasznosulását, de 2 órával megnyújtja a plazma csúcskoncentráció kialakulásához szükséges időt.

A  $C_{max}$  és az AUC arányos volt a beadott dózissal.

A referencia kapszulaformához viszonyítva az orális biohasznosulás egyszeri dózis után 75%-kal, dinamikus egyensúlyi állapotban 37%-kal nőhet, ha a pelleteteket a hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC) kapszulahéj nélkül veszik be. Ezért a klinikai alkalmazás során a HPMC kapszulák épségét mindig meg kell őrizni annak érdekében, hogy elkerüljék a dabigatrán-etexilát biohasznosulásának nem tervezett fokozódását (lásd 4.2 pont).

### Eloszlás

A dabigatrán emberi plazmafehérjékhez való alacsony (34-35%) koncentrációjú kötődését figyelték meg. A dabigatrán 60-70 l-es megoszlási térfogata meghaladja a test teljes víztartalmát, ami a dabigatrán közepes mértékű szöveti megoszlására utal.

### Biotranszformáció

A dabigatrán metabolizmusát és kiválasztódását egy adagos, intravénásan beadott, radioizotóppal jelölt dabigatrán beadását követően vizsgálták egészséges férfiaknál. Egyetlen intravénás adag után a dabigatránból származó radioaktivitás elsősorban a vizelettel ürült (85%). A beadott dózis 6%-a ürült a széklettel. A beadott dózis 88-94%-ának megfelelő teljes radioaktivitás volt kinyerhető a beadást követően 168 órával.

A dabigatrán farmakológiaiailag aktív acilglükuronidekké konjugálódik. Négy pozicionális izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglükuronid létezik, amelyek az összes dabigatrán kevesebb, mint 10%-át teszik ki a plazmában. Egyéb metabolitok nyomai csak nagyon érzékeny analitikai módszerekkel voltak kimutathatók. A dabigatrán elsősorban változatlan formában ürül a vizelettel, körülbelül 100 ml/perces sebességgel, ami megfelel a glomeruláris filtrációs rátának.

## Elimináció

A dabigatrán plazmakoncentrációi biexponenciális csökkenést mutattak, az átlagos terminális felezési idő 11 óra volt egészséges, idős vizsgálati személyeknél. Több dózist követően 12-14 órás terminális felezési időt figyeltek meg. A felezési idő a dózistól független volt. A felezési idő megnyúlt, ha a vesefunkció károsodott, amint azt a 16. táblázat mutatja.

## Különleges betegcsoportok

### Vesekárosodás

Az I. fázisú vizsgálatokban dabigatrán-expozíció (AUC) a dabigatrán-etexilát orális alkalmazását követően körülbelül 2,7-szer nagyobb közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvedő felnőtt önkénteseknél, mint azoknál, akik nem szenvednek vesekárosodásban.

A súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc) szenvedő felnőtt önkéntesek kis részénél a dabigatrán-expozíció (AUC) körülbelül 6-szor nagyobb, a felezési idő pedig 2-szer hosszabb volt, mint a vesekárosodásban nem szenvedő populációnál megfigyelt értékek (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

### **16. táblázat: Az összdabigatrán felezési ideje egészséges és károsodott veseműködésű vizsgálati személyeknél.**

| glomerulus filtrációs ráta<br>(CrCl <sub>2</sub> )<br>[ml/perc] | Átlag (gCV %; tartomány)<br>felezési idő<br>[óra] |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| > 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)                           |

Ezen kívül egy prospektív, nyílt elrendezésű, randomizált farmakokinetikai vizsgálatban értékelték a dabigatrán-expozíciót (mélyponti érték és csúcsérték) nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, súlyosan károsodott veseműködésű (meghatározás szerint 15-30 ml/perc közötti kreatinin-clearance [CrCl]) betegek bevonásával, akik 75 mg dabigatrán-etexilátot kaptak naponta kétszer. Ez a kezelés 155 ng/ml-es (gCV: 76,9%) geometriai átlagú mélyponti koncentrációt eredményezett, amelyet közvetlenül a következő adag beadása előtt mértek, valamint 202 ng/ml-es (gCV: 70,6%) geometriai átlagú csúcskoncentrációt, amelyet az utolsó adag beadása után két órával mértek.

A dabigatrán haemodialízissel történő ürülését 7 végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, nem pitvarfibrilláló felnőtt betegen vizsgálták. A dialízist 700 ml/perc dializáló oldat áramlási sebességgel végezték 4 órán át és a véráramlás sebessége 200 ml/perc vagy 350-390 ml/perc volt. Ez a dabigatrán-koncentrációt 200 ml/perc esetén 50%-kal, 350-390 ml/perc esetén pedig 60%-kal csökkentette. A dialízissel eltávolított gyógyszer mennyisége 300 ml/perces véráramlási sebességig arányos a véráramlás sebességével. A dabigatrán antikoaguláns aktivitása a plazmakoncentráció csökkenésével csökkent és a PK/PD arányt az eljárás nem befolyásolta.

## Idősek

Az idős személyeken végzett I. fázisú, specifikus farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az AUC 40-60%-kal, és a C<sub>max</sub> több mint 25%-kal növekedett a fiatal személyekhez képest. Az életkor hatását a dabigatrán-expozícióra a RE-LY vizsgálatban erősítették meg, körülbelül 31%-kal magasabb mélyponti koncentrációkat találtak a 75 éves vagy annál idősebb vizsgálati személyeknél, és

körülbelül 22%-kal alacsonyabb mélyponti koncentrációkat mértek 65 év alatti vizsgálati személyeknél a 65 és 75 év közötti személyeknél mérthez képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### Májkárosodás

Nem észleltek változást a dabigatrán expozíciójában 12, közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő felnőtt betegnél a 12 kontrollal összehasonlítva (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### Testtömeg

A dabigatrán mélyponti koncentrációi körülbelül 20%-kal alacsonyabbak voltak a 100 kg-nál nagyobb testtömegű felnőtt betegekénél, mint az 50-100 kg közöttiekénél. A vizsgálati személyek többsége (80,8%) az  $\geq 50$  kg és  $< 100$  kg kategóriába esett, és egyértelmű különbséget nem mutattak ki (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az 50 kg-nál kisebb testtömegű felnőtt betegek vonatkozó klinikai adatok korlátozottak.

#### Nem

A hatóanyag-expozíció a primer VTE prevenciós vizsgálatokban nőknél körülbelül 40-50%-kal magasabb, de a dózis módosítása nem javasolt.

#### Etnikai származás

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a dabigatrán farmakokinetikáját és farmakodinámiáját illetően a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

#### Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát protokollban meghatározott adagolási szabályok szerinti, orális alkalmazása az MVT/PE miatt kezelt felnőtteknél tapasztalt tartománynak megfelelő expozíciót eredményezett. A DIVERSITY és az 1 160.108 vizsgálat összesített farmakokinetikai adatainak elemzése alapján a megfigyelt mélyponti expozíció geometriai átlagértéke a  $0 - < 2$  éveseknél 53,9 ng/ml, a  $2 - < 12$  éveseknél 63,0 ng/ml és a  $12 - < 18$  éveseknél 99,1 ng/ml volt a gyermekek és serdülőkorú VTE-betegek körében.

#### Farmakokinetikai összefüggések

Az *in vitro* interakciós vizsgálatok nem igazolták a citokróm P450 fő izoenzimeinek gátlását vagy indukcióját. Ezt megerősítették egészséges önkénteseken végzett *in vivo* vizsgálatok, amelyekben nem észleltek interakciót a kezelés és a következő hatóanyagok adását követően: atorvasztatin (CYP3A4), digoxin (P-gp transzporter interakció) és diklofenak (CYP2C9).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban megfigyelt hatások a dabigatrán felerősödött farmakodinámiás hatásának következtében alakultak ki.

Nőstények termékenységre kifejtett hatást figyeltek meg csökkent implantációs arány és a pre-implantációs veszteség növekedésének formájában 70 mg/kg-os (a betegekénél észlelhető plazma expozíciós szintnél 5-ször nagyobb értékek) dózisosknál. Anyai toxikus dózisok (a betegekénél észlelhető plazma expozíció 5-10-szerese) esetén patkányoknál és nyulaknál a magzati testtömeg és életképesség csökkenését és a foetalis elváltozások számának növekedését figyelték meg. A pre- és posztnatális vizsgálatban fokozott magzati mortalitást észleltek toxikus anyai dózisok esetén (ez a dózis megfelel a betegekénél megfigyelt dózisosknál 4-szer nagyobb plazma expozíciónak).

Egy juvenilis toxicitási vizsgálatban, amelyet Han Wistar patkányokon végeztek, a mortalitást összefüggésbe hozták azon vérzéses eseményekkel, amelyek ahhoz hasonló expozíciós szinteken történtek, amelyek esetén a felnőtt állatoknál vérzést tapasztaltak. Felnőtt és juvenilis patkányoknál is a mortalitást a dabigatrán felerősödött farmakológiai hatásának tulajdonították, ami a beadással és kezeléssel összefüggő mechanikai erőhatásokkal állt összefüggésben. A juvenilis toxicitási vizsgálatok adatai nem utaltak a toxicitásra való fokozott érzékenységre, sem pedig juvenilis állatokra specifikusan jellemző toxicitásra.

Patkányokkal és egerekkel végzett élethosszig tartó toxikológiai vizsgálatokban, maximum 200 mg/kg-os dózsig nem találtak bizonyítékot a dabigatrán karcinogén potenciáljára.

A dabigatrán, a dabigatrán-etexilát-mezilát aktív összetevője a környezetben nem bomlik le.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Kapszulatartalom

Borkősav (E334)  
Hipromellóz (E464)  
Talkum (E553b)  
Hidroxi-propilcellulóz (E463)  
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
Magnézium-sztearát (E572)

#### Kapszulahéj

Titán-dioxid (E171)  
Hipromellóz (E464)

#### Fekete nyomtató tinta

Sellak (E904)  
Propilén-glikol (E1520)  
Fekete vas-oxid (E172)  
Kálium-hidroxid (E525)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év  
Tartály: 60 nap az első felbontást követően.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

30 °C alatt tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10, 30 vagy 60 kemény kapszulát tartalmazó OPA/Alu/nedvszívó réteg PE//PET/Alu/PE anyagú buboréksomagolás dobozban.

10 × 1, 30 × 1 vagy 60 × 1 kemény kapszulát tartalmazó OPA/Alu/ nedvszívó réteg PE//PET/Alu/PE anyagú, adagonként perforált buboréksomagolás dobozban.

60 kemény kapszulát tartalmazó polipropilén tartály gyermekbiztonsági zárókupakkal dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. május 26.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

110 mg dabigatrán-etexilátnak megfelelő dabigatrán-etexilát-mezilát kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

„1”-es méretű (kb.  $19 \times 7$  mm) kapszula, melynek felső része fehér színű, átlátszatlan, „MD” felirattal jelölt, alsó része fehér színű, átlátszatlan, fekete tintával „110” felirattal jelölt, belsejében pedig fehértől világos sárgáig terjedő színű pelletek és világos sárga granulátum keveréke található.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboemboliás események (VTE) primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett, felnőtt korú betegeknél.

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVAF) szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél egy vagy több kockázati tényező áll fenn, mint például korábbi stroke vagy tranzienis ischaemiás attack (TIA), életkor  $\geq 75$  év, szívelégtelenség ( $\geq$  NYHA II. stádium), diabetes mellitus, hypertonia.

Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése, és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél.

VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél, attól kezdve, hogy a gyermek képes pépes ételt lenyelni, a 18. életév betöltéséig.

Az életkornak megfelelő adagolási formákért lásd a 4.2 pontot.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A Dabigatran etexilate Accord kemény kapszula felnőtteknek és 8 éves és ennél idősebb gyermekeknek és serdülőknél adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. Más gyógyszerformák megfelelőbbek lehetnek ezen korosztálynál történő alkalmazásra, ilyen például a bevont granulátum, amely 12 év alatti gyermekeknek alkalmazható, amint a gyermek képes a pépes ételek lenyelésére.

Gyógyszerformák közti váltás esetén szükséges lehet a felírt dózis módosítása. A felírt dózist az adott gyógyszerforma adagolási táblázata alapján, a gyermek testtömege és életkora alapján kell megállapítani.

#### *VTE primer prevenciója ortopédiai műtéteknél*

A dabigatrán-etexilát javasolt dózisa és a terápia időtartama a VTE primer prevenciója esetén ortopédiai műtéteknél az 1. táblázatban található.

**1. táblázat. Adagolási javaslat és a terápia időtartama a VTE primer prevenciója esetén ortopédiai műtéteknél**

|                                                                                                    | <b>A kezelés elkezdése a műtét napján, a műtét befejezése után 1-4 órával</b> | <b>Fenntartó dózis a műtét utáni első napon indítva</b>                           | <b>A fenntartó dózis időtartama</b>                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Elektív térdízületi endoprotézis műtét utáni betegek                                               | 1 darab 110 mg-os dabigatrán-etexilát kapszula                                | naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexilát, 2 darab 110 mg-os kapszula formájában | 10 nap                                                                   |
| Elektív csípőízületi endoprotézis műtét utáni betegek                                              |                                                                               |                                                                                   | 28-35 nap                                                                |
| <b><u>Dóziscsökkentés javasolt</u></b>                                                             |                                                                               |                                                                                   |                                                                          |
| Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance (CrCl) 30-50 ml/perc) | 1 darab 75 mg-os dabigatrán-etexilát kapszula                                 | naponta egyszer 150 mg dabigatrán-etexilát, 2 darab 75 mg-os kapszula formájában  | 10 nap (térdprotézis beültetés) vagy 28-35 nap (csípőprotézis beültetés) |
| Egyidejűleg verapamil*, amiodaront vagy kinidint szedő betegek                                     |                                                                               |                                                                                   |                                                                          |
| 75 éves vagy annál idősebb betegek                                                                 |                                                                               |                                                                                   |                                                                          |

\*Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő, egyidejűleg verapamil-kezelésben részesülő betegek esetében lásd Különleges betegcsoportok.

A kezelés elkezdését mindkét műtét esetében el kell halasztani, ha a haemostasis nincs egyensúlyban. Ha a kezelést nem kezdik el a műtét napján, a kezelést napi egyszer 2 kapszulával kell kezdeni.

#### A vesefunkció ellenőrzése a dabigatrán-etexilát kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

Minden betegnél, különösen az idős betegeknél (75 év felett), mivel a vesekárosodás gyakorisága ebben a korosztályban nagyobb lehet:

- A dabigatrán-etexilát kezelés elkezdése előtt a kreatinin-clearance (CrCl) meghatározásával a vesefunkciót ellenőrizni kell, annak érdekében, hogy kizárhatóak legyenek azok a betegek, akik súlyos fokú vesekárosodásban szenvednek (azaz: CrCl < 30 ml/perc) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).
- A veseműködést ellenőrizni kell, ha a kezelés alatt a veseműködés rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén).

A vesefunkció (ml/percben mért CrCl) becslésére a Cockcroft-Gault módszert használják.

#### Kihagyott dózis

Az adagolást a dabigatrán-etexilát változatlan napi adagjával javasolt folytatni a következő napon ugyanabban az időben.

Nem szabad kétszeres adagot bevenni az egyes kihagyott adagok pótlására.

#### A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknél gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat (lásd 4.8 pont).



### Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 24 órát várni az utolsó adag dabigatrán-etexilát után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

A dabigatrán-etexilát kezelés a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (30 ml/perc alatti kreatinin-clearance (CrCl)) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl: 30-50 ml/perc) szenvedő betegek esetében dóziscsökkentés javasolt (lásd 1. táblázat fent, valamint 4.4 és 5.1 pont).

*A dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása gyenge és közepesen erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal, pl. amiodaronnal, kinidinnel vagy verapamillal*

A dózist csökkenteni kell az 1. táblázatban foglaltak szerint (illetve lásd 4.4 és 4.5 pont). Ilyen esetben a dabigatrán-etexilátot és ezeket a gyógyszereket egyidejűleg kell bevenni.

Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a verapamillal végzett egyidejű kezeléskor meg kell fontolni a dabigatrán-etexilát napi dózisának 75 mg-ra történő csökkentését (lásd 4.4 és 4.5 pont).

#### *Idősek*

Idős betegeknél (75 év felett) dóziscsökkentés javasolt (lásd 1. táblázat fent, valamint 4.4 és 5.1 pont).

#### *Testtömeg*

Nagyon kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a javasolt adagolást alkalmazó 50 kg alatti és 110 kg feletti testtömegű betegekre vonatkozóan. A rendelkezésre álló klinikai és kinetikai adatok alapján a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont), de szoros klinikai megfigyelés javasolt (lásd 4.4 pont).

#### *Nem*

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A dabigatrán-etexilátnak gyermekeknél és serdülőknél - a VTE primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél - javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

**A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (SPAF)**

**Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél (MVT/PE)**

A dabigatrán-etexilát adagolási javaslata SPAF, MVT és PE esetén a 2. táblázatban található.

## 2. táblázat: Adagolási javaslat SPAF, MVT és PE esetén

|                                                                                                                                                                                       | Javasolt dózis                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A stroke és a szisztémás embolizáció<br>prevenciója nem billentyű eredetű<br>pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több<br>rizikótényezővel rendelkező felnőtt<br>betegeknél (SPAF) | 300 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab<br>150 mg-os kapszula formájában                                                                  |
| Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE<br>kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél<br>(MVT/PE)                                                                                       | 300 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab<br>150 mg-os kapszula formájában legalább 5 napos<br>parenterális antikoaguláns kezelést követően |
| <b><u>Dóziscsökkentés javasolt</u></b>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                      |
| 80 éves és annál idősebb betegek                                                                                                                                                      | 220 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab<br>110 mg-os kapszula formájában                                                                  |
| Egyidejűleg verapamilt kapó betegek                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                      |
| <b><u>Dóziscsökkentés megfontolandó</u></b>                                                                                                                                           |                                                                                                                                                      |
| 75-80 év közötti betegek                                                                                                                                                              | a dabigatrán-etexilát napi dózisa 300 mg vagy 220 mg,<br>amit egyénileg, a thromboemboliás kockázat és a<br>vérzésveszély alapján kell meghatározni  |
| Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban<br>szenvető betegek (CrCl 30-50 ml/perc)                                                                                                       |                                                                                                                                                      |
| Gastritisben, oesophagitisben vagy<br>gastrooesophagealis refluxban szenvedő<br>betegek                                                                                               |                                                                                                                                                      |
| További, fokozott vérzési kockázatú betegek                                                                                                                                           |                                                                                                                                                      |

Az MVT/PE-s betegek esetén a dabigatrán-etexilát 220 mg-os napi dózisának napi kétszer 1 darab 110 mg-os kapszula formájában történő szedésére vonatkozó javaslat farmakokinetikai és farmakodinámiai elemzéseken alapul, és klinikai körülmények között nem vizsgálták ezt az adagolási módot. Továbbiakat lásd lent, valamint a 4.4, 4.5, 5.1 és 5.2 pontokban.

A dabigatrán-etexiláttal szembeni intolerancia esetében a betegeket utasítani kell, hogy azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz, hogy az megfelelő alternatív kezelésre válthasson a pitvarfibrillációval kapcsolatos stroke és szisztémás embolizáció-prevenció vagy MVT/PE megelőzése érdekében.

### A vesefunkció ellenőrzése a dabigatrán-etexilát kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

Minden betegnél, különösen az idős betegeknél (75 év felett), mivel a vesekárosodás gyakorisága ebben a korosztályban nagyobb lehet:

- A dabigatrán-etexilát kezelés elkezdése előtt a kreatinin-clearance (CrCl) meghatározásával a vesefunkciót ellenőrizni kell, annak érdekében, hogy kizárhatóak legyenek azok a betegek, akik súlyos fokú vesekárosodásban szenvednek (azaz: CrCl < 30 ml/perc) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).
- A veseműködést ellenőrizni kell, ha a kezelés alatt a veseműködés rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén).

További követelmények enyhe és közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél és 75 év feletti betegeknél:

- A dabigatrán-etexiláttal kezelt betegek veseműködését évente legalább egyszer, bizonyos klinikai helyzetekben pedig, amikor a veseműködés romlására vagy (további) rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén), szükség szerint gyakrabban kell ellenőrizni.

A vesefunkció (ml/percben mért CrCl) becslésére a Cockcroft-Gault módszert használják.

### A kezelés időtartama

A dabigatrán-etexilát kezelés időtartamát SPAF, MVT és PE esetén a 3. táblázat ismerteti.

### **3. táblázat: A kezelés időtartama SPAF, MVT/PE esetén**

| Javallat | A kezelés időtartama                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPAF     | A kezelést hosszú távon folytatni kell.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| MVT/PE   | A kezelés időtartamát egyénileg, a kezelés előnyeinek és a vérzés kockázatának gondos értékelését követően kell meghatározni (lásd 4.4 pont).<br>A rövid időtartamú terápiának (legalább 3 hónap) az átmeneti rizikófaktorokon (pl. műtét a közelmúltban, trauma, immobilizáció), míg a hosszútávú kezelésnek a folyamatosan fennálló kockázati tényezőkhöz vagy idiopátiás MVT-n, illetve PE-n kell alapulnia. |

### Kihagyott dózis

A dabigatrán-etexilát kimaradt adagja pótolható legkésőbb 6 órával a következő esedékes adag előtt. A következő esedékes adag előtti 6 órán belül a kihagyott dózist ki kell hagyni.

Nem szabad kétszeres adagot bevenni az egyes kihagyott adagok pótlására.

### A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknek gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat (lásd 4.8. pont).

### Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin antagonistákra (KVA):

A KVA adagolásának elkezdését a következők szerint a CrCl alapján kell időzíteni:

- CrCl  $\geq$  50 ml/perc, a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.
- CrCl  $\geq$  30 - < 50 ml/perc, a KVA adagolását 2 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell értelmezni.

KVA-ról dabigatrán-etexilátra:

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása akkor kezdhető el, ha az INR < 2,0.

### Cardioversio (SPAF)

A betegek a cardioversio alatt folytathatják a dabigatrán-etexilát szedését.

#### Katéteres ablatio pitvarfibrilláció esetén (SPAF)

Nincsenek rendelkezésre álló adatok napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilát kezelésről.

#### Perkután koronáriaintervenció (PCI) stent alkalmazásával (SPAF)

A nem valvularis pitvarfibrilláló betegek esetén, akiken stent alkalmazásával végeztek PCI-t, a haemostasis elérése után, a dabigatrán-etexilát más trombocita-aggregáció gátlókkal együtt is alkalmazható (lásd 5.1 pont).

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

E betegpopulációt érintő dózismódosításokat lásd fent a 2. táblázatban.

##### *Fokozott vérzési kockázatú betegek*

A fokozott vérzési kockázatú betegeket (lásd 4.4, 4.5, 5.1 és 5.2 pont) klinikailag szorosan kell monitorozni (keresni kell a vérzés vagy anaemia jeleit). A dózis módosítását az orvos dönti el a potenciális előnyök és a kockázatok betegenként egyénileg történő mérlegelése után (lásd 2. táblázat fent). Az alvadási vizsgálat (lásd 4.4) segíthet azonosítani a túlzott dabigatrán-expozíció miatt fokozott vérzési kockázatú betegeket. Ha túlzott dabigatrán-expozíciót mutatnak ki nagy vérzési kockázatú betegnél, 220 mg-os csökkentett napi dózis adása javasolt napi kétszer egy darab 110 mg-os kapszula formájában. Klinikailag jelentős vérzés jelentkezése esetén a kezelést meg kell szakítani.

Gastritis, oesophagitis vagy gastrooesophagealis reflux esetén a gastrointestinalis vérzés fokozott kockázata miatt csökkentett dózis alkalmazása javasolt (lásd 2. táblázat fent és 4.4 pont).

##### *Vesekárosodás*

A dabigatrán-etexilát kezelés a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (30 ml/perc alatti kreatinin-clearance (CrCl)) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A dózis módosítása enyhe (CrCl 50- ≤ 80 ml/perc) vesekárosodásban nem szükséges. Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl 30-50 ml/perc) szenvedő betegek ajánlott dabigatrán-etexilát dózisa szintén 300 mg (naponta kétszer egy darab 150 mg-os kapszula formájában). Mindazonáltal a magas vérzési kockázatú betegeknél a dabigatrán-etexilát napi dózisának 220 mg-ra (kétszer egy darab 110 mg-os kapszula formájában) való csökkentése is megfontolandó (lásd 4.4 és 5.2 pont). A vesekárosodásban szenvedő betegek szoros klinikai megfigyelése javasolt.

##### *A dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása gyenge és közepesen erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal, pl. amiodaronnal, kinidinnel vagy verapamillal*

A dózis módosítása nem szükséges amiodaronnal vagy kinidinnel történő együttes alkalmazáskor (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

Dóziscsökkentés javasolt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg verapamilt is kapnak (lásd 2. táblázat fent, valamint 4.4 és 4.5 pont). Ebben az esetben a dabigatrán-etexilátot és a verapamilt egyszerre kell bevenni.

##### *Testtömeg*

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont), de az 50 kg alatti testtömegű betegeknél szoros klinikai követés javasolt (lásd 4.4 pont).

##### *Nem*

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

##### *Gyermekek és serdülők*

A dabigatrán-etexilátnak nincs releváns alkalmazása a gyermekeknél és serdülőknél a következő indikációban: a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeken.

#### **VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél**

VTE kezelésekor gyermekeknél és serdülőknél a kezelést legalább 5 napos parenterális antikoaguláns kezelést követően kell megkezdeni. A VTE kiújulásának megelőzése érdekében végzett kezelést a korábbi kezelés folytatásaként kell alkalmazni.

**A dabigatrán-etexilát kapszulát naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.**

A dabigatrán-etexilát kapszula javasolt dózisa a beteg testtömegétől és életkorától függ, amint azt a 4. táblázat mutatja. A dózist a kezelés előrehaladtával testtömeg és életkor szerint módosítani kell.

Az adagolási táblázatban fel nem sorolt testtömeg- és életkori kombinációkra nem adható adagolási javaslat.

**4. táblázat. A táblázatban a dabigatrán-etexilát egyszeri és teljes napi adagjai vannak feltüntetve, milligramm (mg) értékben meghatározva, a beteg kilogrammban megadott testtömege (kg) és évben megadott életkora alapján.**

| Testtömeg- és életkori kombinációk |              | Egyszeri adag mg-ban | Teljes napi adag mg-ban |
|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------|
| Testtömeg (kg)                     | Életkor (év) |                      |                         |
| 11 – < 13                          | 8 – < 9      | 75                   | 150                     |
| 13 – < 16                          | 8 – < 11     | 110                  | 220                     |
| 16 – < 21                          | 8 – < 14     | 110                  | 220                     |
| 21 – < 26                          | 8 – < 16     | 150                  | 300                     |
| 26 – < 31                          | 8 – < 18     | 150                  | 300                     |
| 31 – < 41                          | 8 – < 18     | 185                  | 370                     |
| 41 – < 51                          | 8 – < 18     | 220                  | 440                     |
| 51 – < 61                          | 8 – < 18     | 260                  | 520                     |
| 61 – < 71                          | 8 – < 18     | 300                  | 600                     |
| 71 – < 81                          | 8 – < 18     | 300                  | 600                     |
| > 81                               | 10 – < 18    | 300                  | 600                     |

Egyszeri adagok, amelyek esetén több kapszula kombinálása szükséges:

300 mg: két 150 mg-os kapszula, vagy  
négy 75 mg-os kapszula  
260 mg: egy 110 mg-os plusz egy 150 mg-os kapszula, vagy  
egy 110 mg-os plusz két 75 mg-os kapszula  
220 mg: két 110 mg-os kapszula  
185 mg: egy 75 mg-os plusz egy 110 mg-os kapszula  
150 mg: egy 150 mg-os kapszula, vagy  
két 75 mg-os kapszula

#### **A vesefunkció ellenőrzése a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során**

A kezelés megkezdése előtt a becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR) a Schwartz-formula segítségével kell meghatározni (a kreatininszint meghatározásához használt módszer a helyi laborral egyeztetendő).

A dabigatrán-etexilát kezelés az eGFR < 50 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> értékkel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az eGFR ≥ 50ml/perc/1,73m<sup>2</sup> értékkel rendelkező betegeket a 4. táblázat szerinti adaggal kell kezelni.

A kezelés alatt bizonyos klinikai helyzetekben ellenőrizni kell a vesefunkciót, amikor a vesefunkció romlását lehet sejteni (pl. hypovolemia, dehidráció, valamint bizonyos együttesen alkalmazott gyógyszerek stb.).

#### A kezelés időtartama

A kezelés időtartamát az előny/kockázat arány mérlegelése után egyedileg kell meghatározni.

#### Kihagyott dózis

A dabigatrán-etexilát kimaradt adagja még bevehető legkésőbb 6 órával a következő esedékes adag előtt. A következő esedékes adag előtti 6 órán belül a kihagyott dózist ki kell hagyni. Soha nem szabad kétszeres adagot bevenni az elfelejtett egyszeri adag pótlására.

#### A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknek vagy gondozóiknak gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell a kezelőorvost (lásd 4.8 pont).

#### Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag dabigatrán-etexilát után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilatra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin antagonistákra (KVA):

A betegeknél a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell értelmezni.

KVA-ról dabigatrán-etexilatra:

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása akkor kezdhető el, ha az  $INR < 2,0$ .

#### Az alkalmazás módja

A gyógyszer szájon át történő alkalmazásra való.

A kapszulák étkezés közben, vagy étkezések közötti időben egyaránt bevehetőek. A kapszulákat egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell bevenni.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne nyissák ki a kapszulát, mivel ez fokozhatja a vérzés veszélyét (lásd 5.2 és 6.6 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Súlyos fokú vesekárosodás ( $CrCl < 30$  ml/perc) felnőtt betegeknél

- eGFR < 50 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> gyermekeknél és serdülőknél
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés
- A vérzés megnövekedett kockázatával járónak ítélt sérülések vagy egyéb állapotok. Ezek közé tartozhat a fennálló vagy közelmúltbeli gastrointestinalis fekélybetegség, nagy vérzésveszéllyel járó rosszindulatú daganat, közelmúltbeli agy- vagy gerincvelő-sérülés, közelmúltbeli agy-, gerinc- vagy szemműtét, közelmúltbeli intracranialis vérzés, ismert vagy feltételezett nyelőcső varixok, arteriovenosus malformációk, ér-aneurysmák vagy jelentős intraspinalis vagy intracerebrális ér-rendellenességek
- Más antikoagulánssal, pl. nem frakcionált heparinnal (UFH), alacsony molekulásúlyú heparinokkal (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin-származékokkal (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsokkal (warfarin, rivaroxabán, apixabán, stb.) történő egyidejű kezelés, kivéve bizonyos speciális eseteket. Ezek lehetnek az antikoaguláns terápia átállítási időszakai (lásd 4.2 pont), amikor az UFH-t a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához szükséges dózisban adják vagy amikor az UFH adása szükséges katéteres ablatio alatt pitvarfibrilláció esetén (lásd 4.5 pont)
- Májkárosodás vagy májbetegség, aminek hatása lehet a túlélésre
- Egyidejű kezelés a következő erős P-gp inhibitorokkal: szisztémás ketokonazzal, ciklosporinnal, itraconazzal, dronedaronnal vagy fix dózisú kombinációban alkalmazott glekaprevirral/pibrentasvirral (lásd 4.5 pont)
- Antikoaguláns kezelést igénylő műbillentyű beültetés (lásd 5.1 pont)

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Vérzésveszély

A dabigatrán-etexilátot óvatosan kell alkalmazni olyan állapotokban, amelyek fokozott vérzésveszéllyel járnak, vagy azokban az esetekben, amikor az egyidejű gyógyszerelés a trombocitaaggregáció gátlásával befolyásolja a haemostasist.

A vérzés a kezelés során bárhol jelentkezhet. A haemoglobinszint és/vagy a haematocrit-érték tisztázatlan csökkenése vagy vérnyomásesés esetén vérzésforrást kell keresni.

Felnőtt betegeknél az életveszélyes vagy nem kontrollálható vérzések esetén, amikor a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztésére van szükség, specifikus antagonistá szer (idarucizumab) áll rendelkezésre.

Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél.

A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására. Felnőtt betegeknél további választható lehetőségek a friss teljes vér vagy a friss fagyasztott plazma, az alvadási faktor koncentrátum (aktivált vagy nem aktivált), a rekombináns VIIa faktor vagy a trombocita-koncentrátum (lásd még 4.9 pont).

Klinikai vizsgálatokban a dabigatrán-etexilát esetén nagyobb arányban észleltek jelentős gastrointestinalis (GI) vérzést időseknél (≥ 75 év), a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát esetében. További kockázati tényezők (lásd 5. táblázat) többek között a trombocitaaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidozogrel és az acetilszalicilsav (ASA) vagy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) egyidejű alkalmazása, valamint az oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux fennállása.

##### Kockázati tényezők

Az 5. táblázat összefoglalja a vérzésveszélyt fokozó tényezőket.

## 5. táblázat. A vérzésveszélyt fokozó tényezők

|                                                          | Kockázati tényező                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmakodinámiás és kinetikai tényezők                    | 75 év vagy afeletti életkor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| A dabigatrán plazmaszintjét emelő tényezők               | <p><u>Jelentős:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Felnőtt betegeknél közepesen súlyos fokú veseelégtelenség (30-50 ml/perc CrCl)</li> <li>Erős P-gp inhibitorok (lásd 4.3 és 4.5 pont)</li> <li>Egyidejű gyógyszerelés gyenge és közepesen erős P-gp inhibitorokkal (pl. amiodaron, verapamil, kinidin és tikagrelor, lásd 4.5 pont)</li> </ul> <p><u>Kisebb:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alacsony testtömeg (&lt; 50 kg) felnőtt betegeknél</li> </ul> |
| Farmakodinámiás interakciók (lásd 4.5 pont)              | <ul style="list-style-type: none"> <li>ASA és egyéb thrombocitaaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidoogrel</li> <li>NSAID-ok</li> <li>SSRI-k vagy SNRI-k</li> <li>Egyéb, a haemostasist rontó gyógyszerek</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Speciális vérzésveszéllyel járó betegségek/beavatkozások | <ul style="list-style-type: none"> <li>Veseelégtelenség vagy szerzett véralvadási zavarok</li> <li>Thrombocytopenia vagy funkcionális thrombocita károsodás</li> <li>Közel múltban végzett biopszia vagy jelentős trauma</li> <li>Bakteriális endocarditis</li> <li>Oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux</li> </ul>                                                                                                                                                  |

50 kilogrammnál kisebb testtömegű felnőtt betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

A dabigatrán-etexilát és P-gp inhibitorok együttes alkalmazását nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél, azonban fokozódhat a vérzés kockázata (lásd 4.5 pont).

### Óvintézkedések és a vérzésveszély kezelése

A vérzéses szövődmények kezelését lásd még a 4.9 pontban.

#### *Előny/kockázat arány mérlegelése*

Olyan károsodások, állapotok, eljárások és/vagy gyógyszeres kezelés (pl. NSAID-ok, thrombocitaaggregáció-gátlók, SSRI-k és SNRI-k, lásd 4.5 pont) esetén, amelyek jelentős mértékben fokozzák a major vérzés veszélyét, az előny-kockázat arány gondos elemzésére van szükség. A dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha az előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

A kockázati tényezőkkel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél – beleértve az aktív meningitisben, encephalitisben és intracranialis abscessusban szenvedő betegeket (lásd 5.1 pont) – korlátozott klinikai adatok érhetők el. Ezeknek a betegeknél a dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha a várt előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.



### *Szoros klinikai megfigyelés*

A vérzés vagy anaemia jeleinek szoros megfigyelése javasolt a teljes kezelési időszakban, különösen a kockázati tényezők együttes fennállása esetén (lásd a fenti 5. táblázat). Fokozott figyelem szükséges a dabigatrán-etexilát, illetve a verapamil, az amiodaron, a kinidin vagy a klaritromicin (P-gp inhibitorok) egyidejű alkalmazásakor, különösen vérzés esetén, elsősorban vesekárosodásban szenvedő betegekben (lásd 4.5 pont).

A vérzés jeleinek szoros megfigyelése javasolt az NSAID-okkal egyidejűleg kezelt betegek esetében (lásd 4.5 pont).

### *A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása*

Akut veseelégtelenség fellépése esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani (lásd 4.3 pont).

Súlyos vérzés jelentkezése esetén a kezelést le kell állítani, meg kell keresni a vérzés forrását, és megfontolandó egy specifikus antidótum (idarucizumab) használata felnőtt betegeknél. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

### *Protonpumpa-inhibitorok használata*

A gastrointestinalis vérzés megelőzésére mérlegelhető egy protonpumpa-inhibitor (PPI) adása. Gyermekeknél és serdülőknél a protonpumpa-inhibitorokra vonatkozó helyi javallatokat kell követni.

### *Laboratóriumi koagulációs paraméterek*

Noha a gyógyszer általánosságban nem teszi szükségessé a rutinszerű antikoaguláns monitorozást, a további kockázati tényezők jelenléte esetén a dabigatránnal összefüggő alvadésgátlás mérése segíthet meghatározni a túlzott dabigatrán-expozíciót.

Hasznos információval szolgálhat a hígított thrombin idő dTT (hTI), az ekarin alvadási idő (ECT) és az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), de az eredményeket körültekintéssel kell értékelni a vizsgálatok közötti variabilitás miatt (lásd 5.1 pont).

A nemzetközi normalizált arány (INR) mérése a dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél nem megbízható, és fals pozitív INR emelkedésről számoltak be. Ezért INR vizsgálatot nem szabad végezni.

A 6. táblázat a véralvadási vizsgálatoknak azokat a mélyponti küszöbértékeit mutatja felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek. A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó küszöbértékek nem ismertek (lásd 5.1 pont).

### **6. táblázat. A véralvadási vizsgálatok mélyponti küszöbértékei felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek**

| Vizsgálat (mélyponti érték)                    | Indikáció                                       |                    |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|
|                                                | VTE primer prevenciója<br>ortopédiai műtéteknél | SPAF és MVT/PE     |
| dTT [ng/ml]                                    | > 67                                            | > 200              |
| ECT [a normálérték felső határának x-szerese]  | nincs adat                                      | > 3                |
| aPTT [a normálérték felső határának x-szerese] | > 1,3                                           | > 2                |
| INR                                            | Nem szabad végezni                              | Nem szabad végezni |

### Fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

A fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása mérlegelhető az akut ischaemiás stroke kezelésére, ha a beteg dTT-, ECT- (Ecarin Clotting Time, ekarin alvadási idő) vagy PTT-értéke nem haladja meg a helyi referencia tartomány szerinti normál érték felső határát (upper limit of normal, ULN).

## Műtét és beavatkozások

Dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél műtét vagy invazív beavatkozás esetén fokozott a vérzésveszély. Ezért a műtéti beavatkozás a dabigatrán-etexilát ideiglenes leállítását teszi szükségessé.

A betegek a cardioversio alatt folytathatják a dabigatrán-etexilát szedését. Nincsenek rendelkezésre álló adatok napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilát kezelésről pitvarfibrilláció miatt katéteres ablatióban részesülő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Óvatosság szükséges, és az alvadásgátló hatás ellenőrzése elengedhetetlen, ha a kezelést intervenció miatt ideiglenesen leállítják. A dabigatrán clearance-e veseelégtelenségben szenvedő betegeknél megnyúlhat (lásd 5.2 pont). Ezt minden beavatkozás előtt figyelembe kell venni. Ilyen esetben vérárvadási vizsgálat (lásd 4.4 és 5.1 pont) segíthet eldönteni, hogy a haemostasis még károsodott-e.

### Akut műtét vagy sürgős beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. Ha az antikoaguláns hatás gyors felfüggesztésére van szükség, rendelkezésre áll a dabigatrán specifikus antagonistá szere (idarucizumab) a felnőtt betegek számára. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél.

A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

A dabigatrán kezelés felfüggesztése a betegeket az alapbetegségük miatti thrombotikus kockázatnak teszi ki. A dabigatrán-etexilát kezelés az idarucizumab adása után 24 órával újra elkezdhető, ha a beteg klinikailag stabil állapotban van, és a megfelelő haemostasis kialakult.

### Szubakut műtét/beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. A műtétet/beavatkozást lehetőség szerint az utolsó dózis után legalább 12 óráig halasztani kell. Ha a műtét nem halasztható, fokozott vérzésveszélyre lehet számítani. A vérzésveszélyt és a beavatkozás sürgősségét mérlegelni kell egymással szemben.

### Elektív műtét

Ha lehetséges, a dabigatrán-etexilátot az invazív vagy műtéti beavatkozás előtt legalább 24 órával le kell állítani. Nagyobb vérzésveszély vagy nagy műtét esetén, amikor teljes haemostasisra lehet szükség, mérlegelni lehet a dabigatrán-etexilát 2-4 nappal a műtét előtt történő leállítását.

A 7. táblázat összefoglalja az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályokat felnőtt betegeknél.

**7. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz szükséges szabályok felnőtt betegeknek**

| Vesefunkció<br>(CrCl ml/perc) | Becsült felezési idő<br>(óra) | A dabigatrán-etexilátot elektív műtét előtt le kell állítani |                              |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                               |                               | Nagy vérzési kockázat vagy nagyműtét                         | Átlagos kockázat             |
| ≥ 80                          | ~ 13                          | 2 nappal előtte                                              | 24 órával előtte             |
| ≥ 50 - < 80                   | ~ 15                          | 2-3 nappal előtte                                            | 1-2 nappal előtte            |
| ≥ 30 - < 50                   | ~ 18                          | 4 nappal előtte                                              | 2-3 nappal előtte (> 48 óra) |

Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz szükséges szabályokat gyermek eknél és serdülőknél a 8. táblázat foglalja össze.

**8. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz szükséges szabályok gyermekeknél és serdülőknél**

| Vesefunkció<br>(eGFR ml/perc/1,73m <sup>2</sup> értékben) | Dabigatrán leállítása elektív műtét előtt          |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| > 80                                                      | 24 órával előtte                                   |
| 50 - 80                                                   | 2 nappal előtte                                    |
| < 50                                                      | Nem vizsgálták ezeket a betegeket (lásd 4.3 pont). |

Spinalis anaesthesia /epiduralis anaesthesia /lumbalpunctio

Az olyan beavatkozások esetén, mint a spinalis anaesthesia, a haemostasis rendszer teljes működésére szükség lehet.

A spinalis vagy epiduralis haematoma veszélye fokozott lehet traumás vagy ismételt punctio, valamint epiduralis kanülök tartós alkalmazása esetén. A kanül eltávolítása után legalább 2 órának kell eltelnie a dabigatrán-etexilát első dózisának a beadásáig. Ezeknél a betegeknek gyakran kell ellenőrizni a spinalis vagy epiduralis haematoma neurológiai jeleit és tüneteit.

Posztoperatív időszak

Invazív eljárást vagy sebészi beavatkozást követően a dabigatrán-etexilát kezelést olyan hamar kell folytatni/újrakezdeni, amennyire a klinikai helyzet megengedi, illetve amikor az adekvát haemostasis kialakult.

Óvatosan kell kezelni a vérzésveszélynek vagy túlzott expozíciónak kitett (nevezetesen vesekárosodásban szenvedő) (lásd még 5. táblázat) betegeket (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Nagy műtéti mortalitási kockázatú és thromboemboliás eseményre hajlamosító intrinsic rizikófaktorral rendelkező betegek

Ezen betegekre vonatkozóan a dabigatrán-etexilát hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok korlátozottak, ezért csak óvatosan kezelhetők.

Csípőtáji törés műtéti kezelése

Nincs adat a dabigatrán-etexilát csípőtáji törés miatt műtetre kerülő betegeknek történő alkalmazására vonatkozóan. Ezért ez a kezelés nem javasolt.

Májkárosodás

A fő vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a májenzimértékei a normál érték felső határának (ULN) kétszeresét meghaladták. Ebben a beteg alcsoportban nem áll rendelkezésre klinikai

vizsgálati tapasztalat, ezért a dabigatrán-etexilát alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt. Kontraindikációt jelent bármilyen májkárosodás vagy májbetegség, aminek várhatóan hatása lehet a túlélésre (lásd 4.3 pont).

#### Interakció a P-gp induktorokkal

A P-gp induktorok egyidejű adása várhatóan csökkenti a dabigatrán plazmakoncentrációit, ezért együttadásukat kerülni kell (lásd 4.5 és 5.2 pont).

#### Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük a dabigatrán-etexilát, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen azon betegeknél, akik mindhárom antifoszfolipid vizsgálatra pozitívnak bizonyultak (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) a DOAC-terápia az ismételt thrombotikus események magasabb gyakoriságával társulhat összehasonlítva a K-vitamin antagonistá kezeléssel.

#### Myocardialis infarctus (MI)

A III. fázisú RE-LY vizsgálatban (SPAF, lásd 5.1 pont) az MI éves abszolút aránya 0,82% volt a napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilátot, 0,81% a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilátot és 0,64% a warfarint kapó betegeknél, ami a dabigatrán 29 ill. 27%-os relatív kockázatonövekedését jelenti a warfarinhoz képest. A kezeléstől függetlenül a MI legmagasabb abszolút kockázatát találták a következő alcsoportokban, hasonló relatív kockázattal: korábban MI-on átesett betegek, 65 év feletti, diabeteses vagy koszorúér betegségben szenvedő betegek, 40%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakciójú betegek, és középsúlyos veseműködési zavarban szenvedő betegek. Továbbá nagyobb MI kockázatot találtak az egyidejűleg ASA-t és klopidoogrelt vagy klopidoogrelt önmagában szedő betegeknél.

A három aktív kontrolllos, MVT/PE III. fázisú vizsgálatban nagyobb gyakorisággal észlelték MI jelentkezését azoknál a betegeknél, akik dabigatrán-etexilátot kaptak, mint azoknál, akiket warfarinnal kezeltek: 0,4% vs. 0,2% a rövid távú RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban; és 0,8% vs. 0,1% a hosszú távú RE-MEDY vizsgálatban. A növekedés ebben a vizsgálatban statisztikailag szignifikáns volt ( $p = 0,022$ ).

A RE-SONATE vizsgálatban, amelyben a dabigatrán-etexilátot placebóval hasonlították össze, a MI gyakorisága 0,1% volt a dabigatrán-etexilátot kapó, és 0,2% a placebót kapó betegeknél.

#### Aktív daganatos betegségben szenvedők (MVT/PE, VTE kezelése gyermekeknél és és serdülőknél)

A hatásosságot és biztonságosságot aktív daganatos betegségben szenvedő betegek MVT/PE kezelésére nem igazolták. Aktív daganatos betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan.

#### Gyermekek és serdülők

Néhány nagyon specifikus gyermek és serdülő esetében – pl. vékonybélbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség a felszívódást érintheti – meg kell fontolni egy parenterálisan alkalmazott antikoaguláns készítmény használatát.

#### Segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

### Transzporter interakciók

A dabigatrán-etexilát az efflux transzporter P-gp szubsztrátja. A P-gp inhibitorok (lásd 9. táblázat) egyidejű adása várhatóan emelkedett dabigatrán plazmakoncentrációkat eredményez.

Hacsak a leírásban nem szerepel más, a dabigatrán és erős P-gp inhibitor együttadása esetén szoros klinikai ellenőrzés (vérzés vagy anaemia jeleinek figyelése) szükséges. Egyes P-gp inhibitorok együttadása esetén dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 4.2, 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

### 9. táblázat. Transzporter interakciók

| <u>P-gp inhibitorok</u>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Az egyidejű használat ellenjavallt (lásd 4.3 pont)</i>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ketokonazol                                                                     | A ketokonazol egyetlen 400 mg-os orális adagját követően 2,38-szorosára emelkedett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és 2,35-szorosára a $C_{max}$ értéke, napi egyszer 400 mg ketokonazol ismételt orális alkalmazása esetén pedig a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ 2,53-szorosára a $C_{max}$ pedig 2,49-szorosára nőtt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Dronedaron                                                                      | A dabigatrán-etexilát és a dronedaron együttes adása esetén 400 mg dronedaron ismételt, napi kétszeri adagolása mellett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és $C_{max}$ értékei sorrendben kb. 2,4-szeresére, illetve 2,3-szeresére, 400 mg dronedaron egyszeri alkalmazása után pedig sorrendben kb. 2,1-szeresére, illetve 1,9-szeresére nőttek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Itrakonazol és ciklosporin                                                      | <i>In vitro</i> vizsgálatok eredményei alapján a ketokonazolhoz hasonló hatások várhatók.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Glekaprevir/<br>pibrentaszvir                                                   | Megállapították, hogy a dabigatrán-etexilát és a fix dózisé kombinációban alkalmazott, P-gp inhibitor glekaprevir/pibrentaszvir együttes adása esetén megnő a dabigatrán expozíciója és megnővekedhet a vérzés kockázata.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Az egyidejű használat nem javasolt</i>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Takrolimusz                                                                     | Megállapították, hogy a takrolimusz <i>in vitro</i> hasonló mértékű inhibitoros hatással van a P-gp-re, mint amit az itrakonazol és a ciklosporin esetén észleltek. A dabigatrán-etexilátot klinikailag nem vizsgálták takrolimusszal együtt. Ugyanakkor egy másik P-gp szubsztráttal (everolimusz) nyert kevés klinikai adat arra utal, hogy a takrolimusszal való P-gp gátlás gyengébb, mint amit az erős P-gp inhibitorok mellett észleltek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Óvatosság szükséges az egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Verapamil                                                                       | <p>Ha a dabigatrán-etexilátot (150 mg) szájon át adagolt verapamillal adták együtt, a dabigatrán <math>C_{max}</math>- és <math>AUC</math>-értékei megnővekedtek, a változás nagysága azonban a beadás idejétől és a verapamil gyógyszerformájától függően eltérő volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).</p> <p>A dabigatrán-expozíció legnagyobb mértékű növekedését akkor figyelték meg, amikor a verapamil azonnali hatóanyagleadású gyógyszerformájának első dózisé a dabigatrán-etexilát bevétele előtt 1 órával alkalmazták (a <math>C_{max}</math> kb. 2,8-szeresére, az <math>AUC</math> kb. 2,5-szeresére növekedett). A hatás progresszíven csökkent retard gyógyszerforma alkalmazásakor (a <math>C_{max}</math> kb. 1,9-szeresére, az <math>AUC</math> kb. 1,7-szeresére nőtt), illetve a verapamil ismételt adagolásakor (a <math>C_{max}</math> kb. 1,6-szeresére, az <math>AUC</math> kb. 1,5-szeresére nőtt).</p> |

|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                  | Nem alakult ki számottevő kölcsönhatás, ha a dabigatrán-etexilát alkalmazása után 2 órával később adagolták a verapamilt (a $C_{max}$ kb. 1,1-szeresére, az AUC kb. 1,2-szeresére növekedett). Ezt azzal magyarázzák, hogy a dabigatrán felszívódása 2 óra alatt lezajlik.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Amiodaron                                                                                        | Ha a dabigatrán-etexilátot 600 mg-os egyszeri dózisban szájon át adagolt amiodaronnal adták együtt, az amiodaron és aktív metabolitja, a DEA felszívódásának mértéke és sebessége gyakorlatilag változatlan maradt. A dabigatrán AUC-je 1,6-szeresére, a $C_{max}$ értéke pedig 1,5-szeresére nőtt. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Az amiodaron hosszú felezési idejére való tekintettel a kölcsönhatás lehetősége még az amiodaron leállítását követően több héttel is fennállhat. (lásd 4.2 és 4.4 pont).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Kinidin                                                                                          | A kinidint 200 mg-os dózisban 2 óránként adták 1000 mg-os osszdózisig. A dabigatrán-etexilátot naponta kétszer adták 3 egymást követő napon, a harmadik napon kinidinnel vagy anélkül. A dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értéke 1,53-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéke pedig 1,56-szorosára nőtt a kinidin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Klaritromicin                                                                                    | Amikor egészséges önkénteseknek klaritromicint (naponta kétszer 500 mg-os adagban) adtak együtt dabigatrán-etexiláttal, 1,19-szoros AUC- és 1,15-szoros $C_{max}$ -növekedést mértek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Tikagrelor                                                                                       | <p>A dabigatrán-etexilát 75 mg-os egyszeri adagját egyidejűleg alkalmazva tikagrelor 180 mg-os telítő dózisával, a dabigatrán AUC 1,73-szorosára, a <math>C_{max}</math> 1,95-szorosára nőtt. A tikagrelor napi kétszer 90 mg-os dózisú ismételt adagolását követően a dabigatrán-expozíció növekedéseként a <math>C_{max}</math> 1,56-szoros, az AUC 1,46-szoros lett.</p> <p>180 mg telítő dózisú tikagrelor és 110 mg dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása (dinamikus egyensúlyi állapotban) a dabigatrán <math>AUC_{t,ss}</math> értékét 1,49-szorosára, a <math>C_{max,ss}</math> értéket 1,65-szorosára emelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest. Ha a tikagrelor 180 mg-os telítő dózisát 2 órával a 110 mg dabigatrán-etexilát után adták (dinamikus egyensúlyi állapotban), a dabigatrán <math>AUC_{t,ss}</math> értéke kisebb mértékben, 1,27-szorosára, a <math>C_{max,ss}</math> pedig 1,23-szorosára nőtt, az önmagában adott dabigatrán-etexiláttal összehasonlítva. Ez a lépcsőzetes terápia a javasolt adagolási mód a telítő dózisú tikagrelor terápia indításakor.</p> <p>Naponta kétszer 90 mg tikagrelor (fenntartó dózis) együttdadása 110 mg dabigatrán-etexiláttal az illesztett dabigatrán <math>AUC_{t,ss}</math> értékét 1,26-szorosára, a <math>C_{max,ss}</math> értéket pedig 1,29-szorosára növelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest.</p> |
| Pozakonazol                                                                                      | A pozakonazol szintén gátolja bizonyos mértékben a P-gp-t, de ezt klinikailag nem vizsgálták. Óvatosság szükséges, ha a dabigatrán-etexilátot pozakonazzal egyidejűleg alkalmazzák.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <u>P-gp induktorok</u>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Az egyidejű alkalmazás kerülendő.                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| pl. rifampicin, közönséges orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin, vagy fenitoin | <p>Egyidejű adásuk várhatóan a dabigatrán koncentrációk csökkenését eredményezi.</p> <p>A teszt-induktor rifampicin 7 napon át napi egyszeri 600 mg dózisban alkalmazott előzetes (pre-dose) adagolása a dabigatrán csúcskoncentrációját 65,5%-kal, a teljes expozícióját pedig 67%-kal csökkentette. A rifampicin-kezelés leállítását követő 7. napra az indukáló hatás csökkent és</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | a dabigatrán-expozíció közel a referenciaszintet érte el. A biohasznosulás további növekedését a következő 7 napban nem figyelték meg.                                                                           |
| <i>Proteázinhibitorok, pl. ritonavir</i>                          |                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Az egyidejű használat nem javasolt</i>                         |                                                                                                                                                                                                                  |
| pl. ritonavir és annak más proteázinhibitorokkal való kombinációi | Befolyásolják a P-gp-t (gátolják vagy indukálják). Ezeket nem vizsgálták és ezért egyidejű alkalmazásuk a dabigatrán-etexiláttal nem javasolt.                                                                   |
| <i>P-gp szubsztrát</i>                                            |                                                                                                                                                                                                                  |
| Digoxin                                                           | Egy 24 egészséges önkéntesen végzett vizsgálatban, melyben a dabigatrán-etexilátot digoxinnal adták együtt, nem észleltek változást a digoxin, illetve klinikailag jelentős változást a dabigatrán-expozícióban. |

#### Antikoagulánsok és thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek

Nincs vagy csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a következő kezelésekre, melyek fokozhatják a vérzésveszélyt, ha a dabigatrán-etexiláttal egyidejűleg alkalmazzák őket: antikoagulánsok, pl. nem frakcionált heparin (UFH), alacsony molekulatömegű heparinok (LMWH) és heparin származékok (fondaparinux, dezirudin), thrombolyticus gyógyszerek és K-vitamin antagonisták, rivaroxabán vagy egyéb orális antikoagulánsok (lásd 4.3 pont) és thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek mint pl. GPIIb/IIIa receptor antagonisták, tiklopidin, praszugrel, tikagrelor, dextrán és szulfinpirazon (lásd 4.4 pont).

A III. fázisú RE-LY vizsgálatban gyűjtött adatokból (lásd 5.1 pont) azt figyelték meg, hogy mind a dabigatrán-etexilát, mind a warfarin más orális vagy parenterális antikoagulánsokkal történő együttadása, melyre többnyire egyik antikoagulánssról a másikra történő átállítással kapcsolatban került sor, körülbelül 2,5-szeresére növelte a major vérzések kockázatát (lásd 4.3 pont). Továbbá mind a dabigatrán-etexilát, mind a warfarin véralvadást gátlókkal (ASA vagy klopido-grel) történő egyidejű adása körülbelül megkétszerezte a major vérzések arányát (lásd 4.4 pont).

Az UFH a szükséges dózisban adható a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához vagy pitvarfibrilláció esetén katéteres abláció alatt (lásd 4.3 pont).

#### **10. táblázat. Interakciók antikoagulánsokkal és thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerekkel**

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NSAID-ok     | Kimutatták, hogy a rövid távú fájdalomcsillapítás céljára adott NSAID-ok nem fokozzák a vérzésveszélyt, ha dabigatrán-etexiláttal adják együtt. A RE-LY vizsgálatban megfigyelhető krónikus NSAID-szedés a vérzés veszélyét körülbelül 50%-kal növeli dabigatrán-etexilát és warfarin esetében is.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Klopido-grel | Fiatal egészséges önkéntes férfiakon végzett vizsgálatok szerint a dabigatrán-etexilát és a klopido-grel együttadása nem nyújtotta tovább a kapilláris vérzési időt a klopido-grel monoterápiához viszonyítva. Ezenkívül a dabigatrán $AUC_{\tau,ss}$ - és $C_{max,ss}$ -értéke, valamint a dabigatrán hatását vizsgáló alvadási vizsgálatok, illetve a klopido-grel hatását mutató thrombocytáaggregáció-gátlás lényegében változatlan maradt a kombinált kezelés és a megfelelő monoterápiák összehasonlítása során. 300 mg vagy 600 mg klopido-grel telítő dózis esetén a dabigatrán $AUC_{\tau,ss}$ - és $C_{max,ss}$ -értéke körülbelül 30-40%-kal nőtt (lásd 4.4 pont). |
| ASA          | Az ASA és napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát együttadása bármilyen vérzés veszélyét 12%-ról 18%-ra növelheti 81 mg, és 24%-ra 325 mg ASA esetében (lásd 4.4 pont).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LMWH | Az LMWH-k (például enoxaparin) és a dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazását külön nem vizsgálták. Három napon keresztül, naponta egyszer sc. adott 40 mg enoxaparinról történő átállítás után, az enoxaparin utolsó dózisa után 24 órával a dabigatrán-expozíció kicsivel alacsonyabb volt, mint önmagában adott dabigatrán-etexilát (egyszeri 220 mg-os dózis) után. Magasabb anti-FXa/FIIa aktivitást figyeltek meg dabigatrán-etexilát adása után enoxaparin-előkezelést követően az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz viszonyítva. A feltételezések szerint ez az enoxaparin megmaradó hatásának következménye, és klinikailag nem tekintik relevánsnak. Más, dabigatránnal kapcsolatos antikoaguláns vizsgálatok nem változtak meg lényegesen enoxaparin előkezelést követően. |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Egyéb interakciók

### 11. táblázat. Egyéb interakciók

| <i>Szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók (SSRI-k) vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók (SNRI-k)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SSRI-k, SNRI-k                                                                                                             | Az SSRI-k és az SNRI-k a RE-LY vizsgálat valamennyi kezelési csoportjában növelték a vérzés kockázatát.                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>A gyomor pH-t befolyásoló egyéb gyógyszerek</i>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Pantoprazol                                                                                                                | Ha a dabigatrán-etexilátot pantoprazollal adták együtt, a dabigatrán AUC értékének kb. 30%-os csökkenését figyelték meg. Klinikai vizsgálatokban pantoprazolt és egyéb protonpumpa-inhibitorokat (PPI) adtak együtt dabigatrán-etexiláttal: a párhuzamos PPI-kezelés során a dabigatrán-etexilát hatásosságát csökkentő hatást nem figyeltek meg. |
| Ranitidin                                                                                                                  | A ranitidin dabigatrán-etexiláttal történő együttadásának nem volt klinikailag jelentős hatása a dabigatrán felszívódásának mértékére.                                                                                                                                                                                                            |

## A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán metabolikus profiljával kapcsolatos interakciók

A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán nem metabolizálódik a citokróm P450 rendszeren keresztül, és *in vitro* nincs hatásuk az emberi citokróm P450 enzimekre. Ezért az ezzel összefüggő gyógyszerköcsönhatások a dabigatránnal nem várhatók.

## Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

#### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek kerülniük kell a teherbe esést a dabigatrán-etexilát kezelés alatt.

#### Terhesség

A dabigatrán-etexilát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A dabigatrán-etexilátot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

#### Szoptatás

A dabigatrán szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásaira vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A dabigatrán-etexilát kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.



## Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán vizsgálati adatok.

Állatkísérletekben a nőtények termékenységére kifejtett hatást figyelték meg az implantáció csökkenése és a pre-implantációs veszteség növekedése formájában 70 mg/kg dózis esetén (ez 5-ször nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél). Más, a nőtények termékenységére kifejtett hatást nem figyelték meg. A hímek termékenységére kifejtett hatást nem találtak. Anyai toxikus dózisok esetén (ami 5-10-szer nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél), a foetalis testtömeg és az embryofoetalis életképesség csökkenését, valamint a foetalis variációk növekedését figyelték meg patkányoknál és nyulaknál. A pre- és post-natalis vizsgálatban a foetalis mortalitás növekedését észlelték az anyaállatokra toxikus dózisok esetén (a dózis olyan plazma-expozíciós szintnek felel meg, ami 4-szer nagyobb volt, mint amit a betegeknél megfigyeltek).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A dabigatrán-etexilát nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A dabigatrán-etexilátot összesen körülbelül 64 000 betegen végzett klinikai vizsgálatokban értékelték; közülük körülbelül 35 000 beteg kapott dabigatrán-etexilátot.

Az elektív csípő vagy térdműtét miatt kezelt betegek 9%-a (rövid távú kezelés legfeljebb 42 napig) és stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója miatt kezelt pitvarfibrilláló betegek 22%-a (tartós kezelés legfeljebb 3 évig), az MVT/PE miatt kezelt betegek 14%-a, valamint az MVT/PE prevenció miatt kezelt betegek 15%-a észlelt mellékhatásokat.

A leggyakrabban jelentett esemény a vérzés volt, ami a csípő- vagy térdprotézis műtét miatt rövid távon kezelt betegek körülbelül 14%-ánál, a pitvarfibrillációval kapcsolatos stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója miatt hosszú távon kezelt betegek 16,6%-ánál, és az MVT/PE miatt kezelt felnőtt betegek 14,4%-ánál észlelték. Továbbá vérzés az MVT/PE prevenció RE-MEDY vizsgálat (felnőtt) betegeinek 19,4%-ánál és az MVT/PE prevenció RE-SONATE vizsgálat (felnőtt) betegeinek 10,5%-ánál jelentkezett.

Mivel a három indikációban kezelt betegpopuláció nem összehasonlítható, és a vérzéses események számos szervrendszert érintettek, a jelentős illetve bármilyen vérzések összesített leírása indikáció szerint megadva alább, a 13-17. táblázatokban található.

Bár a klinikai vizsgálatokban alacsony gyakoriságot mutattak, mégis előfordulhatnak jelentős vagy súlyos vérzések, amelyek lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 12. táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja, amelyeket primer VTE prevenció indikációban csípő- vagy térdprotézis műtétet követően, a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója során, valamint az MVT/PE kezelése és MVT/PE prevenciója során észleltek klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően. A mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerinti felosztásban, a következő gyakorisági kategóriák szerint ismertetjük: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

## 12. táblázat. Mellékhatások

|                                                                 | Gyakoriság                                                       |                                                                                                           |                                             |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Szervrendszeri kategória/<br>Preferált kifejezés                | VTE primer prevenciója<br>csípő- vagy térdprotézis<br>műtét után | Stroke és a<br>szisztémás<br>embolizáció<br>prevenciója<br>pitvarfibrillációban<br>szenvedő<br>betegeknél | MVT/PE<br>kezelés és<br>MVT/PE<br>prevenció |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         |                                                                  |                                                                                                           |                                             |
| Anaemia                                                         | Nem gyakori                                                      | Gyakori                                                                                                   | Nem gyakori                                 |
| Csökkent haemoglobinszint                                       | Gyakori                                                          | Nem gyakori                                                                                               | Nem ismert                                  |
| Thrombocytopenia                                                | Ritka                                                            | Nem gyakori                                                                                               | Ritka                                       |
| Csökkent haematocrit                                            | Nem gyakori                                                      | Ritka                                                                                                     | Nem ismert                                  |
| Neutropenia                                                     | Nem ismert                                                       | Nem ismert                                                                                                | Nem ismert                                  |
| Agranulocytosis                                                 | Nem ismert                                                       | Nem ismert                                                                                                | Nem ismert                                  |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            |                                                                  |                                                                                                           |                                             |
| Gyógyszer-túlérzékenység                                        | Nem gyakori                                                      | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |
| Bőrkíütés                                                       | Ritka                                                            | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |
| Viszketés                                                       | Ritka                                                            | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |
| Anafilaxiás reakció                                             | Ritka                                                            | Ritka                                                                                                     | Ritka                                       |
| Angiooedema                                                     | Ritka                                                            | Ritka                                                                                                     | Ritka                                       |
| Csalánkiütés                                                    | Ritka                                                            | Ritka                                                                                                     | Ritka                                       |
| Hörgőgörcs                                                      | Nem ismert                                                       | Nem ismert                                                                                                | Nem ismert                                  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             |                                                                  |                                                                                                           |                                             |
| Koponyaűri vérzés                                               | Ritka                                                            | Nem gyakori                                                                                               | Ritka                                       |
| Érbetegségek és tünetek                                         |                                                                  |                                                                                                           |                                             |
| Haematoma                                                       | Nem gyakori                                                      | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |
| Vérzés                                                          | Ritka                                                            | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |
| Seb vérzése                                                     | Nem gyakori                                                      | -                                                                                                         | -                                           |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                                  |                                                                                                           |                                             |
| Orrvérzés                                                       | Nem gyakori                                                      | Gyakori                                                                                                   | Gyakori                                     |
| Haemoptoe                                                       | Ritka                                                            | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          |                                                                  |                                                                                                           |                                             |
| Emésztőrendszeri vérzés                                         | Nem gyakori                                                      | Gyakori                                                                                                   | Gyakori                                     |
| Hasi fájdalom                                                   | Ritka                                                            | Gyakori                                                                                                   | Nem gyakori                                 |
| Hasmenés                                                        | Nem gyakori                                                      | Gyakori                                                                                                   | Nem gyakori                                 |
| Dyspepsia                                                       | Ritka                                                            | Gyakori                                                                                                   | Gyakori                                     |
| Hányinger                                                       | Nem gyakori                                                      | Gyakori                                                                                                   | Nem gyakori                                 |
| Rectalis vérzés                                                 | Nem gyakori                                                      | Nem gyakori                                                                                               | Gyakori                                     |
| Aranyérvérzés                                                   | Nem gyakori                                                      | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |
| Gastrointestinalis fekély, a<br>nyelőcsőfekélyt is beleértve    | Ritka                                                            | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |
| Gastrooesophagitis                                              | Ritka                                                            | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |
| Gastrooesophagealis<br>refluxbetegség                           | Ritka                                                            | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |
| Hányás                                                          | Nem gyakori                                                      | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |
| Dysphagia                                                       | Ritka                                                            | Nem gyakori                                                                                               | Ritka                                       |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                          |                                                                  |                                                                                                           |                                             |
| Kóros májfunkció/Kóros<br>májfunkciós vizsgálati<br>eredmények  | Gyakori                                                          | Nem gyakori                                                                                               | Nem gyakori                                 |

|                                                                       |             |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Glutamát-piruvát-transzamináz emelkedés                               | Nem gyakori | Nem gyakori | Nem gyakori |
| Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés                            | Nem gyakori | Nem gyakori | Nem gyakori |
| Májenzimszint-emelkedés                                               | Nem gyakori | Ritka       | Nem gyakori |
| Hyperbilirubinaemia                                                   | Nem gyakori | Ritka       | Nem ismert  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    |             |             |             |
| Bőrvérzés                                                             | Nem gyakori | Gyakori     | Gyakori     |
| Alopecia                                                              | Nem ismert  | Nem ismert  | Nem ismert  |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |             |             |             |
| Haemarthros                                                           | Nem gyakori | Ritka       | Nem gyakori |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                |             |             |             |
| Urogenitális vérzés, a haematuria is beleértve                        | Nem gyakori | Gyakori     | Gyakori     |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              |             |             |             |
| Vérzés az injekció beadásának helyén                                  | Ritka       | Ritka       | Ritka       |
| Vérzés a kanül helyén                                                 | Ritka       | Ritka       | Ritka       |
| Véres váladékozás                                                     | Ritka       | -           | -           |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények        |             |             |             |
| Traumás vérzés                                                        | Nem gyakori | Ritka       | Nem gyakori |
| Vérzés a bemetszés helyén                                             | Ritka       | Ritka       | Ritka       |
| Beavatkozás utáni haematoma                                           | Nem gyakori | -           | -           |
| Beavatkozás utáni vérzés                                              | Nem gyakori | -           | -           |
| Posztoperatív anaemia                                                 | Ritka       | -           | -           |
| Beavatkozás utáni váladékozás                                         | Nem gyakori | -           | -           |
| Sebváladékozás                                                        | Nem gyakori | -           | -           |
| Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások                  |             |             |             |
| Sebváladékozás                                                        | Ritka       | -           | -           |
| Beavatkozás utáni váladékozás                                         | Ritka       | -           | -           |

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### Vérzéssel kapcsolatos reakciók

A farmakológiai hatásmódjának köszönhetően a dabigatrán-etexilát alkalmazása együtt jár a szövetek vagy szervek rejtett vagy nyílt vérzésének kockázatával. Ennek jelei, tünetei és súlyossága (beleértve a halálos kimenetelt) függ a vérzés és/vagy az anaemia helyétől, mértékétől, illetve kiterjedésétől. Klinikai vizsgálatokban nagyobb gyakorisággal figyeltek meg nyálkahártyavérzést (pl. gastrointestinalis vagy urogenitalis vérzést) a hosszú távú dabigatrán-etexilát kezelés során, szemben a KVA-kezeléssel. Ezért a megfelelő klinikai megfigyelés mellett a haemoglobin/haematocrit mérése is fontos a rejtett vérzés megállapításában. A vérzések kockázata magasabb lehet egyes betegpopulációkban, pl. közepesen súlyos fokú vesekárosodásban és/vagy a haemostasissra hatást kifejtő egyidejű kezelésben részesülő vagy erős P-gp inhibitorokkal kezelt betegek esetében (lásd 4.4 pont, Vérzésveszély). A vérzéssel kapcsolatos szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás, dyspnoe, valamint tisztázatlan eredetű sokk formájában jelenhetnek meg.

Ismert vérzéssel kapcsolatos szövődményeket, pl. kompartment szindrómát, és hypoperfusio okozta akut veseelégtelenséget, valamint a hajlamosító kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél antikoaguláns terápiával összefüggő nephropathiát is jelentettek már dabigatrán-etexiláttal összefüggésben. Ezért a haemorrhagia lehetőségét mérlegelni kell antikoagulált betegek állapotának értékelésekor. Felnőtt betegeknél csillapíthatatlan vérzés esetén rendelkezésre áll a dabigatrán

specifikus antagonistá szerez, az idarucizumab (lásd 4.9 pont).

#### *VTE primer prevenciója ortopédiai műtéteknél*

A 13. táblázat azoknak a betegeknek a számát (%) mutatja dózis szerinti megoszlásban, akiknél mellékhatásként a VTE prevenció kezelés időszaka alatt vérzéses esemény történt a két pivotális klinikai vizsgálatban.

**13. táblázat: Betegek száma (%-ban), akiknél vérzéses mellékhatást észleltek**

|                  | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi egyszer<br>N (%) | Dabigatrán-etexilát<br>220 mg napi egyszer<br>N (%) | Enoxaparin<br>N (%) |
|------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|
| Kezelt           | 1866 (100,0)                                        | 1825 (100,0)                                        | 1848 (100,0)        |
| Jelentős vérzés  | 24 (1,3)                                            | 33 (1,8)                                            | 27 (1,5)            |
| Bármilyen vérzés | 258 (13,8)                                          | 251 (13,8)                                          | 247 (13,4)          |

*A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél*

A 14. táblázat a vérzéses eseményeket jelentős és bármilyen vérzésre lebontva mutatja a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és a szisztémás embolizáció prevencióját vizsgáló kulcsfontosságú vizsgálatban.

**14. táblázat: Vérzéses események előfordulása a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és szisztémás embolizáció prevencióját vizsgáló vizsgálatban**

|                       | Dabigatrán-etexilát<br>naponta kétszer<br>110 mg | Dabigatrán-etexilát<br>naponta kétszer<br>150 mg | Warfarin      |
|-----------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------|
| Randomizált betegszám | 6012                                             | 6076                                             | 6022          |
| Jelentős vérzés       | 347 (2,92%)                                      | 409 (3,40%)                                      | 426 (3,61%)   |
| Intracranialis vérzés | 27 (0,23%)                                       | 39 (0,32%)                                       | 91 (0,77%)    |
| GI vérzés             | 134 (1,13%)                                      | 192 (1,60%)                                      | 128 (1,09%)   |
| Fatális vérzés        | 26 (0,22%)                                       | 30 (0,25%)                                       | 42 (0,36%)    |
| Kiseb vérzés          | 1566 (13,16%)                                    | 1787 (14,85%)                                    | 1931 (16,37%) |
| Bármilyen vérzés      | 1759 (14,78%)                                    | 1997 (16,60%)                                    | 2169 (18,39%) |

A randomizáció alapján napi kétszer 110 mg vagy 150 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt az életveszélyes vérzések és intracranialis vérzés kockázata, mint a warfarin esetében [ $p < 0,05$ ]. A dabigatrán-etexilát mindkét dóziserőssége esetében statisztikailag szignifikáns mértékben kisebb volt az összes vérzés aránya is. A randomizáció alapján napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a jelentős vérzés kockázata, mint a warfarin esetében (relatív házard [hazard ratio] 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). A randomizáció alapján napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan magasabb volt a jelentős gastrointestinalis vérzések kockázata, mint a warfarin esetében (relatív házard [hazard ratio] 1,48 [ $p = 0,0005$ ]). Ezt a hatást elsősorban 75 éves vagy annál idősebb betegeknél észlelték.

A dabigatrán klinikai haszna a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója vonatkozásában, valamint az ICH kisebb kockázata a warfarinnal összehasonlítva megmarad az egyes alcsoportok esetén is, pl. károsodott veseműködés, életkor, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer pl. trombocitaaggregáció-gátlókkal vagy P-gp inhibitorokkal. Míg bizonyos betegcsoportokban fokozott a jelentős vérzés kockázata antikoaguláns-kezelés esetén, dabigatrán esetében a vérzésveszély többletét döntően a GI vérzés adja, ami jellemzően a dabigatrán-etexilát kezelés elkezdését követő első 3-6 hónapon belül észlelhető.

*MVT és PE kezelése, és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél.*

A 15. táblázat a RE-COVER és RE-COVER II, összesített kulcsfontosságú vizsgálatokban észlelt vérzéses eseményeket mutatja az MVT és PE kezelése során. Az összesített vizsgálatokban az elsődleges biztonságossági végpontok, mint major vérzés, major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő, mint a warfarin esetében (névleges alfa-érték 5%).

**15. táblázat: A RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban az MVT és PE kezelése során észlelt vérzéses események.**

|                                                          | Dabigatrán-etexilát<br>naponta kétszer<br>150 mg | Warfarin    | Relatív hazard<br>(hazard ratio) a<br>warfarinhoz képest<br>(95%-os konfidencia<br>intervallum) |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A biztonságossági elemzésbe<br>bevolt betegek száma      | 2456                                             | 2462        |                                                                                                 |
| Major vérzéses esemény                                   | 24 (1,0%)                                        | 40 (1,6%)   | 0,60 (0,36, 0,99)                                                                               |
| Intracranialis vérzés                                    | 2 (0,1%)                                         | 4 (0,2%)    | 0,50 (0,09, 2,74)                                                                               |
| Major GI vérzés                                          | 10 (0,4%)                                        | 12 (0,5%)   | 0,83 (0,36, 1,93)                                                                               |
| Életet veszélyeztető<br>vérzés                           | 4 (0,2 %)                                        | 6 (0,2%)    | 0,66 (0,19, 2,36)                                                                               |
| Major vérzéses<br>esemény/klinikailag releváns<br>vérzés | 109 (4,4%)                                       | 189 (7,7%)  | 0,56 (0,45, 0,71)                                                                               |
| Bármilyen vérzés                                         | 354 (14,4%)                                      | 503 (20,4%) | 0,67 (0,59, 0,77)                                                                               |
| Bármilyen GI vérzés                                      | 70 (2,9%)                                        | 55 (2,2%)   | 1,27 (0,90, 1,82)                                                                               |

A vérzéses eseményeket mindkét kezelés esetében a parenterális kezelés leállítását követően, a dabigatrán-etexilát, illetve a warfarin első bevitelétől számolták (csak *per os* kezelési periódus). Ide tartozik minden, a dabigatrán-etexilát kezelés alatt előforduló vérzéses esemény. A warfarin kezelés alatt előforduló összes vérzéses esemény bekerült az összesítésbe, kivéve azokat, amelyek a warfarin és parenterális kezelés átfedő periódusában jelentkeztek.

A 16. táblázat a kulcsfontosságú RE-MEDY, az MVT és PE prevenciós vizsgálatban észlelt vérzéses eseményeket mutatja. A vérzéses események (mint a major vérzés, major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés) szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő a dabigatrán-etexilát kezelés mellett, mint a warfarin esetében (névleges alfa-érték 5%).

**16. táblázat: A RE-MEDY – MVT és PE prevenciós vizsgálatban észlelt vérzéses események.**

|                                                        | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg naponta<br>kétszer | Warfarin    | Relatív hazard<br>(hazard ratio) a<br>warfarinhoz<br>képest<br>(95%-os<br>konfidencia<br>intervallum) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kezelt betegek                                         | 1430                                             | 1426        |                                                                                                       |
| Major vérzéses esemény                                 | 13 (0,9%)                                        | 25 (1,8%)   | 0,54 (0,25, 1,16)                                                                                     |
| Intracranialis vérzés                                  | 2 (0,1%)                                         | 4 (0,3%)    | Nem számítható*                                                                                       |
| Major GI vérzés                                        | 4 (0,3%)                                         | 8 (0,5%)    | Nem számítható*                                                                                       |
| Életet veszélyeztető<br>vérzés                         | 1 (0,1%)                                         | 3 (0,2%)    | Nem számítható*                                                                                       |
| Major vérzéses esemény<br>/klinikailag releváns vérzés | 80 (5,6%)                                        | 145 (10,2%) | 0,55 (0,41, 0,72)                                                                                     |
| Bármilyen vérzés                                       | 278 (19,4%)                                      | 373 (26,2%) | 0,71 (0,61, 0,83)                                                                                     |

|                     |           |           |                   |
|---------------------|-----------|-----------|-------------------|
|                     |           |           |                   |
| Bármilyen GI vérzés | 45 (3,1%) | 32 (2,2%) | 1,39 (0,87, 2,20) |

\*A relatív hazard nem becsülhető meg, mert egyik csoportban/kezelésnél sem volt esemény

A 17. táblázat az MVT és PE prevencióját vizsgáló kulcsfontosságú RE-SONATE vizsgálatban észlelt vérzéses eseményeket mutatja. A major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordult elő a dabigatrán-etexilát kezelés mellett, mint a placebo esetén (névleges alfa-érték 5%).

#### 17. táblázat: A RE-SONATE – MVT és PE prevenció vizsgálatban észlelt vérzéses események

|                                                          | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg naponta<br>kétszer | Placebo   | Relatív hazard vs<br>placebo<br>(95%-os<br>konfidencia<br>intervallum) |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------|
| Kezelt betegek                                           | 684                                              | 659       |                                                                        |
| Major vérzéses esemény                                   | 2 (0,3%)                                         | 0         | Nem<br>számítható*                                                     |
| Intracranialis vérzés                                    | 0                                                | 0         | Nem<br>számítható*                                                     |
| Major GI vérzés                                          | 2 (0,3%)                                         | 0         | Nem<br>számítható*                                                     |
| Életet veszélyeztető<br>vérzés                           | 0                                                | 0         | Nem<br>számítható*                                                     |
| Major vérzéses<br>esemény/klinikailag releváns<br>vérzés | 36 (5,3%)                                        | 13 (2,0%) | 2,69 (1,43, 5,07)                                                      |
| Bármilyen vérzés                                         | 72 (10,5%)                                       | 40 (6,1%) | 1,77 (1,20, 2,61)                                                      |
| Bármilyen GI vérzés                                      | 5 (0,7%)                                         | 2 (0,3%)  | 2,38 (0,46, 12,27)                                                     |

\*A relatív hazard nem becsülhető meg, mert egyik kezelési csoportban sem volt esemény

#### Agranulocytosis és neutropenia

Agranulocytosist és neutropeniát nagyon ritkán jelentettek a dabigatrán-etexilát engedélyezését követő alkalmazás során. Mivel a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során a mellékhatásokat meghatározatlan nagyságú populációból jelentették, nem lehetséges ezek gyakoriságát megbízhatóan értékelni. A becsült jelentési arány az agranulocytosis esetében 7 esemény/1 millió betegév, és a neutropenia esetén 5 esemény/1 millió betegév volt.

#### Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél VTE kezelésében és VTE kiújulásának megelőzésében két III. fázisú vizsgálatban tanulmányozták (DIVERSITY és 1 160.108). Összesen 328 gyermekgyógyászati beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal. A betegek az életkorral és testtömeggel korrigált dózist kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformájú dabigatrán-etexilátból.

Összességében a gyermekeknél és serdülőknél várható biztonságossági profil megegyezik a felnőttek esetén jellemzővel.

A dabigatrán-etexilátot kapó, VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekeknek és serdülőknél összesen 26%-a tapasztalt mellékhatásokat.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 18. táblázat a VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekek és serdülők vizsgálataiban azonosított mellékhatásokat mutatja be. A mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerinti felosztásban, a következő gyakorisági kategóriák szerint ismertetjük: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### 18. táblázat. Mellékhatások

|                                                                 | Gyakoriság                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Szervrendszeri kategória/<br>Preferált kifejezés                | VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése<br>gyermekeknél és serdülőknél |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         |                                                                            |
| Anaemia                                                         | Gyakori                                                                    |
| Csökkent haemoglobinszint                                       | Nem gyakori                                                                |
| Thrombocytopenia                                                | Gyakori                                                                    |
| Csökkent haematocrit                                            | Nem gyakori                                                                |
| Neutropenia                                                     | Nem gyakori                                                                |
| Agranulocytosis                                                 | Nem ismert                                                                 |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            |                                                                            |
| Gyógyszer-túlérzékenység                                        | Nem gyakori                                                                |
| Bőrkiütés                                                       | Gyakori                                                                    |
| Viszketés                                                       | Nem gyakori                                                                |
| Anafilaxiás reakció                                             | Nem ismert                                                                 |
| Angiooedema                                                     | Nem ismert                                                                 |
| Csalánkiütés                                                    | Gyakori                                                                    |
| Hörgögörcs                                                      | Nem ismert                                                                 |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             |                                                                            |
| Koponyaűri vérzés                                               | Nem gyakori                                                                |
| Érbetegségek és tünetek                                         |                                                                            |
| Haematoma                                                       | Gyakori                                                                    |
| Vérzés                                                          | Nem ismert                                                                 |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                                            |
| Orrvérzés                                                       | Gyakori                                                                    |
| Haemoptoe                                                       | Nem gyakori                                                                |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          |                                                                            |
| Emésztőrendszeri vérzés                                         | Nem gyakori                                                                |
| Hasi fájdalom                                                   | Nem gyakori                                                                |
| Hasmenés                                                        | Gyakori                                                                    |
| Dyspepsia                                                       | Gyakori                                                                    |
| Hányinger                                                       | Gyakori                                                                    |
| Rectalis vérzés                                                 | Nem gyakori                                                                |
| Aranyérvérzés                                                   | Nem ismert                                                                 |
| Gastrointestinalis fekély, a<br>nyelősőfekélyt is beleértve     | Nem ismert                                                                 |
| Gastrooesophagitis                                              | Nem gyakori                                                                |
| Gastrooesophagealis refluxbetegség                              | Gyakori                                                                    |
| Hányás                                                          | Gyakori                                                                    |
| Dysphagia                                                       | Nem gyakori                                                                |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                          |                                                                            |
| Kóros májfunkció/Kóros májfunkciós<br>vizsgálati eredmények     | Nem ismert                                                                 |
| Glutamát-piruvát-transzamináz<br>emelkedés                      | Nem gyakori                                                                |

|                                                                       |             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|
| Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés                            | Nem gyakori |
| Májenzimszint-emelkedés                                               | Gyakori     |
| Hyperbilirubinaemia                                                   | Nem gyakori |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    |             |
| Bőrvérzés                                                             | Nem gyakori |
| Alopecia                                                              | Gyakori     |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |             |
| Haemarthros                                                           | Nem ismert  |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                |             |
| Urogenitális vérzés, a haematuriát is beleértve                       | Nem gyakori |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              |             |
| Vérzés az injekció beadásának helyén                                  | Nem ismert  |
| Vérzés a kanül helyén                                                 | Nem ismert  |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények        |             |
| Traumás vérzés                                                        | Nem gyakori |
| Vérzés a bemetszés helyén                                             | Nem ismert  |

### Vérzéses reakciók

A két III. fázisú vizsgálatban, VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél indikációban összesen 7 beteg (2,1%) tapasztalt egy major vérzéses eseményt, 5 beteg (1,5%) egy klinikailag jelentős, nem major vérzéses eseményt és 75 beteg (22,9%) egy kisebb vérzéses eseményt. A vérzéses események gyakorisága összességében magasabb volt az idősebb korcsoportban (12 – < 18 évesek: 28,6%), mint a fiatalabb korcsoportokban (születés – < 2 évesek: 23,3%; 2 – < 12 évesek: 16,2%). A major vagy súlyos vérzések lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A javasoltnál nagyobb dabigatrán-etexilát dózisok a beteget fokozott vérzésveszélynek teszik ki.

Túlادagolás gyanúja esetén alvadási vizsgálat segíthet meghatározni a vérzés kockázatát (lásd 4.4 és 5.1 pont). A kalibrált kvantitatív dTT (hTI) vizsgálat vagy ismételt dTT (hTI) mérések lehetővé teszik egy bizonyos dabigatrán-szint kialakulási idejének előjelzését (lásd 5.1 pont) abban az esetben is, ha kiegészítő beavatkozást, pl. dialízist kezdtek.

A túlzott alvadásgátlás a dabigatrán-etexilát kezelés megszakítását teheti szükségessé. Mivel a dabigatrán főleg a vesén keresztül választódik ki, fenn kell tartani a megfelelő diuresist. Mivel fehérjekötődése alacsony, a dabigatrán dializálható. Csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre e lehetőség használhatóságával kapcsolatban (lásd 5.2 pont).

### A vérzéses szövődmények kezelése

Vérzéses szövődmény esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani, és a vérzésforrást ki kell deríteni. A klinikai szituációtól függően a gyógyszert elrendelő orvos megítélése szerint megfelelő szupportív kezelést, pl. sebészi vérzéscsillapítást és vérpótlást kell végezni.



Azokban a helyzetekben, amikor felnőtt betegeknél a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztése szükséges, specifikus antidótum (idarucizumab) áll rendelkezésre, mely a dabigatrán farmakodinámiás hatását antagonizálja. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.4 pont).

Mérlegelni lehet alvadási faktor koncentrátum (aktivált vagy nem aktivált) vagy rekombináns VIIa faktor adását is. Van olyan kísérletes bizonyíték, ami alátámasztja ezen gyógyszerek szerepét a dabigatrán antikoaguláns hatásának felfüggesztésében. Ezek klinikai használhatóságára és az esetleges rebound thromboembolia kialakulásának kockázatára vonatkozóan csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az alvadási vizsgálatok a javasolt alvadási faktor koncentrátumok adását követően megbízhatatlanná válhatnak. Fokozott elővigyázatossággal kell eljárni ezen vizsgálatok eredményének értékelésekor. Megfontolandó a thrombocyta-koncentrátum adása thrombocytopenia, illetve hosszú hatású thrombocyta-ellenes gyógyszerek alkalmazását követően. A tüneti kezelést a kezelőorvos döntése alapján kell végezni.

Major vérzések esetén megfontolandó egy, a véralvadásban jártas szakemberrel való konzultáció, ha van ilyen az intézményben.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus gyógyszerek, direkt thrombin inhibitorok, ATC kód: B01AE07.

#### Hatásmechanizmus

A dabigatrán-etexilát egy kismolekulájú prodrug, amelynek nincs farmakológiai aktivitása. Orális alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan felszívódik és dabigatránná alakul a plazmában és a májban egy észteráz által katalizált hidrolízisen keresztül. A dabigatrán egy erős, kompetitív, reverzibilis direkt thrombin inhibitor, és a legfontosabb aktív forma a plazmában.

Mivel a thrombin (szerin proteáz) teszi lehetővé a fibrinogén fibrinné történő átalakulását az alvadási kaszkád során, annak gátlása megelőzi a thrombus kialakulását. A dabigatrán gátolja a szabad thrombint, a fibrinhez kötött thrombint és a thrombin által kiváltott thrombocytaaggregációt.

#### Farmakodinámiás hatások

Az *in vivo* és *ex vivo* állatkísérletekben antithrombotikus hatást és antikoaguláns aktivitást mutattak ki a dabigatrán intravénás és a dabigatrán-etexilát orális alkalmazását követően, számos thrombosisos állatmodellben.

A II. fázisú vizsgálatok alapján egyértelmű összefüggés van a plazma dabigatrán koncentrációja és az antikoaguláns hatás mértéke között. A dabigatrán megnyújtja a thrombin időt (TT), az ECT-t és az aPTT-t.

A kalibrált kvantitatív hígított TT dTT (hTI) vizsgálattal megbecsülhető a dabigatrán plazmakoncentrációja, amit össze lehet hasonlítani a várt dabigatrán plazmakoncentrációkkal. Amikor a kalibrált hígított thrombin idő dTT (hTI) teszttel mért dabigatrán plazmakoncentráció a mennyiségi meghatározás határértékénél vagy az alatt van, megfontolandó további véralvadási próbák, pl. thrombin idő (TT), ekarin alvadási idő (ECT), aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) elvégzése.

Az ECT a direkt thrombin inhibitorok aktivitásának közvetlen mérését teszi lehetővé.

Az aPTT vizsgálat széles körben elérhető és megközelítően jelzi a dabigatránnal elért alvadásgátlás intenzitását. Az aPTT érzékenysége azonban korlátozott és nem alkalmas az antikoaguláns hatás precíz mérésére, különösen magas dabigatrán plazmakoncentrációk esetén. Jóllehet a magas

aPTT-értékeket körültekintően kell értelmezni, a magas aPTT-érték azt jelzi, hogy a beteg antikoagulált állapotban van.

Általánosságban feltételezhető, hogy az antikoaguláns aktivitás ezen mérései tükrözhetik a dabigatrán-szinteket és iránymutatók lehetnek a vérzésveszély megbecslésekor, pl. a dabigatrán mélyponti koncentrációjának 90. percentilisét meghaladó értékek, vagy az aPTT-hez hasonló koagulációs vizsgálatok mélyponton mért értékei (az aPTT küszöbértékeket lásd a 4.4 pont alatt a 6. táblázatban), melyeket a fokozott vérzésveszéllyel összefüggő tényezőkként kell figyelembe venni.

#### VTE primer prevenciója ortopédiai műtéteknél

A dabigatrán dinamikus egyensúlyi állapotban (3 nap elteltével), 220 mg dabigatrán-etexilát adása után nagyjából 2 órával mért maximális plazmakoncentrációjának geometriai átlaga 70,8 ng/ml, tartománya 35,2-162 ng/ml (25-ös és 75-ös közötti percentilis tartomány) volt. A dabigatrán adagolási intervallum végén (azaz 220 mg-os dabigatrán dózis adása után 24 órával) mért maradék koncentrációjának geometriai átlaga 22,0 ng/ml, tartománya 13,0-35,7 ng/ml (25-ös és 75-ös közötti percentilis tartomány) volt.

Egy célzott, kizárólag közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance [CrCl] 30-50 ml/perc) szenvedő, 150 mg/nap dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeken elvégzett vizsgálatban, az adagolási intervallum végén mért mélyponti koncentráció geometriai átlaga átlagosan 47,5 ng/ml volt (tartomány: 29,6-72,2 ng/ml [25-75 percentilis tartomány]).

Csípő- vagy térdprotézis beültetést követően VTE prevenció miatt naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknél

- a dabigatrán-koncentrációk 90 percentilis értéke 67 ng/ml volt a mélyponton mérve (20-28 órával a megelőző dózis után) (lásd 4.4 és 4.9 pont),
- az aPTT 90 percentilis értéke a mélyponton (20-28 órával a megelőző dózis után) 51 másodperc volt, ami a normálérték felső határának 1,3-szorosa.

Az ECT értékét nem mérték a csípő- vagy térdprotézis beültetést követően VTE prevenció miatt naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknél.

#### A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (SPAF)

A dabigatrán plazma csúcs koncentrációinak egyensúlyi geometriai átlagértéke a naponta kétszer adott 150 mg dabigatrán adását követően 2 órával mérve 175 ng/ml volt, 117-275 ng/ml közötti tartománnyal (25 és 75 percentilis tartomány). A dabigatrán mélyponti koncentrációjának geometriai átlagértéke a mélyponton, reggel, az adagolási intervallum végén mérve (azaz 12 órával a 150 mg-os dabigatrán esti dózis után) átlagosan 91,0 ng/ml volt, 61,0-143 ng/ml közötti tartománnyal (25 és 75 percentilis tartomány).

Nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára adott napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát esetén

- a dabigatrán-koncentrációk 90 percentilis értéke a mélyponton mérve (10-16 órával a megelőző dózis után) 200 ng/ml volt,
- az ECT esetében a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után), a normálérték felső határának háromszorosára emelkedett érték felelt meg az ECT megnyúlás 90 percentilisét jelentő 103 másodpercnél,
- az aPTT a normálérték felső határának kétszeresére történő megnyúlása (aPTT megnyúlás körülbelül 80 másodperc), a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után) felelt meg a megfigyelt 90 percentilis értéknek.

#### Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél (MVT/PE)

MVT és PE miatt napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknél a dabigatrán adagolás után 10–16 órával, az adagolási intervallum végén mért (azaz 12 órával a 150 mg-os dabigatrán esti dózisa után) mélyponti koncentráció geometriai átlaga 59,7 ng/ml volt, a mért értékek 38,6 és 94,5 ng/ml között voltak (25 és 75 percentilis tartomány). Az MVT és PE kezelése során a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát adása esetén,

- a dabigatrán-koncentrációk 90 percentilis értéke a mélyponton mérve (10-16 órával a megelőző dózis után) 146 ng/ml volt,
- az ECT esetében a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után), a normálérték felső határának 2,3-szorosára emelkedett érték felelt meg az ECT megnyúlás 90 percentilisét jelentő 74 másodpercnek,
- az aPTT a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után) mért 90 percentilis értéke 62 másodperc volt, ami a kiindulási érték 1,8-szerese.

Az MVT és PE kiújulásának prevenciója miatt napi kétszer 150 mg dabigatránnal kezelt betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Etnikai származás*

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

##### Klinikai vizsgálatok a nagyívületi endoprotézis-műtétet követő VTE megelőzésére

2 nagy, randomizált, parallel csoportos, kettős vak, dózismeghatározó vizsgálatban az elektív ortopédiai nagyműtetre kerülő betegek (az egyikben térd-, a másikban csípőízületi endoprotézis beültetés történt) – miután haemostasisuk biztosítottá vált – 75 vagy 110 mg dabigatrán-etexilátot kaptak a műtét után 1-4 órával, majd azt követően 150 vagy 220 mg-ot naponta egyszer, vagy 40 mg enoxaparint a műtét előtti napon, majd azt követően naponta.

A RE-MODEL vizsgálatban (térdprotézis beültetés) a kezelés 6-10 napig, a RE-NOVATE vizsgálatban (csípőprotézis beültetés) pedig 28-35 napig tartott. Összesen 2076 beteget kezeltek térd-, és 3494-et csípőprotézis beültetését követően.

Mindkét vizsgálat elsődleges végpontja az összes VTE (beleértve a pulmonális embóliát [PE] és a rutin venographiával kimutatott, akár tünetet okozó, akár tünetmentes, proximális és disztális mélyvénás thrombosis [MVT] is) és az összes mortalitás eredője volt. A másodlagos végpont a jelentős VTE (beleértve a pulmonális embóliát [PE] és a rutin venographiával kimutatott, akár tünetet okozó, akár tünetmentes, proximális MVT-t is) és a VTE-vel kapcsolatos mortalitás eredője volt, és ezt tartják klinikailag relevánsabbnak.

Mindkét vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a 220 mg és a 150 mg dabigatrán-etexilát antithrombotikus hatása statisztikailag nem volt rosszabb az enoxaparinnál az összes VTE és az összes mortalitás tekintetében. A jelentős VTE incidenciájának és a VTE-vel kapcsolatos mortalitás pontbecslésének értéke a 150 mg-os dózis esetében valamivel rosszabb volt, mint az enoxaparin esetében (19. táblázat). Jobbak voltak az eredmények a 220 mg-os dózissal, ahol a jelentős VTE incidenciájának pontbecslés értéke valamivel jobb volt az enoxaparinénál (19. táblázat).

A klinikai vizsgálatokat 65 év feletti átlagéletkorú betegpopuláción végezték.

A III. fázisú klinikai vizsgálatok során a nők és férfiak között nem volt különbség a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó adatok tekintetében.

A RE-MODEL és a RE-NOVATE vizsgálatokban a betegek (5539 kezelt beteg) 51%-a szenvedett egyidejűleg hipertóniában, 9%-a diabetesben, 9%-a egyidejű koszorúér betegségben, és 20%-uk anamnézisében szerepelt vénás elégtelenség. A felsorolt betegségek egyike sem befolyásolta a dabigatrán VTE prevencióra kifejtett hatását vagy a vérzés gyakoriságát.

A súlyos VTE-re és VTE-vel kapcsolatos mortalitási végpontra vonatkozó adatok homogének voltak az elsődleges hatékonysági végpont tekintetében, és az adatok a 19. táblázatban láthatók.

Az összes VTE és az összes mortalitás végpontra vonatkozó adatok a 20. táblázatban láthatók.

A megállapított jelentős vérzéses végpontokra vonatkozó adatok a 21. táblázatban, alább találhatóak.

**19. táblázat: A súlyos VTE és VTE-vel kapcsolatos mortalitás elemzése a RE-MODEL és RE-NOVATE ortopédiai műtéti vizsgálatok kezelési periódusa alatt.**

| Vizsgálat                               | Dabigatrán-etexilát<br>220 mg napi egyszer | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi egyszer | Enoxaparin<br>40 mg |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------|
| RE-NOVATE (csípő)                       |                                            |                                            |                     |
| N                                       | 909                                        | 888                                        | 917                 |
| Incidencia (%)                          | 28 (3,1)                                   | 38 (4,3)                                   | 36 (3,9)            |
| Relatív hazard az enoxaparinnal szemben | 0,78                                       | 1,09                                       |                     |
| 95% CI                                  | 0,48, 1,27                                 | 0,70, 1,70                                 |                     |
| RE-MODEL (térd)                         |                                            |                                            |                     |
| N                                       | 506                                        | 527                                        | 511                 |
| Incidencia (%)                          | 13 (2,6)                                   | 20 (3,8)                                   | 18 (3,5)            |
| Relatív hazard az enoxaparinnal szemben | 0,73                                       | 1,08                                       |                     |
| 95% CI                                  | 0,36, 1,47                                 | 0,58, 2,01                                 |                     |

**20. táblázat: Az összes VTE és az összes mortalitás elemzése a RE-NOVATE és a RE-MODEL ortopéd sebészeti vizsgálatok kezelési időszaka alatt.**

| Vizsgálat                               | Dabigatrán-etexilát<br>220 mg napi egyszer | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi egyszer | Enoxaparin<br>40 mg |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------|
| RE-NOVATE (csípő)                       |                                            |                                            |                     |
| N                                       | 880                                        | 874                                        | 897                 |
| Incidencia (%)                          | 53 (6,0)                                   | 75 (8,6)                                   | 60 (6,7)            |
| Relatív hazard az enoxaparinnal szemben | 0,9                                        | 1,28                                       |                     |
| 95% CI                                  | (0,63, 1,29)                               | (0,93, 1,78)                               |                     |
| RE-MODEL (térd)                         |                                            |                                            |                     |
| N                                       | 503                                        | 526                                        | 512                 |
| Incidencia (%)                          | 183 (36,4)                                 | 213 (40,5)                                 | 193 (37,7)          |
| Relatív hazard az enoxaparinnal szemben | 0,97                                       | 1,07                                       |                     |
| 95% CI                                  | (0,82, 1,13)                               | (0,92, 1,25)                               |                     |

**21. táblázat: Kezelés mellett jelentkező jelentős vérzéses események (MVE) az egyes RE-MODEL és RE-NOVATE vizsgálatokban.**

| Vizsgálat           | Dabigatrán-etexilát<br>220 mg napi egyszer | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi egyszer | Enoxaparin<br>40 mg |
|---------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------|
| RE-NOVATE (csípő)   |                                            |                                            |                     |
| Kezelt betegek N    | 1146                                       | 1163                                       | 1154                |
| A MVE-k száma N (%) | 23 (2,0)                                   | 15 (1,3)                                   | 18 (1,6)            |
| RE-MODEL (térd)     |                                            |                                            |                     |
| Kezelt betegek N    | 679                                        | 703                                        | 694                 |
| A MVE-k száma N (%) | 10 (1,5)                                   | 9 (1,3)                                    | 9 (1,3)             |

*A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél*

A dabigatrán-etexilát hatásosságának klinikai bizonyítéka a RE-LY vizsgálatból (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) származik, ami egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, parallel vizsgálati csoportos, kettős vak vizsgálat volt, amelyben a dabigatrán-etexilát két dózisát (110 mg és 150 mg naponta kétszer) hasonlították össze a nyílt módon adott warfarinnal olyan pitvarfibrilláló betegeknél, akiknél közepes vagy magas volt a stroke és a szisztémás embolizáció kockázata. A vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy bizonyítsa, a dabigatrán-etexilát nem rosszabb (non-inferioritás) a warfarinnál a stroke és a szisztémás embolizáció mint összetett végpont előfordulásának csökkentésében. A statisztikai szuperioritást szintén elemezték.

A RE-LY vizsgálatban összesen 18 113 beteget randomizáltak a dabigatrán-etexilát csoportba, az átlagéletkor 71,5 és az átlagos CHADS<sub>2</sub> pontszám 2,1 volt. A betegpopuláció 64%-a volt férfi, 70%-a fehér és 16%-a ázsiai. A warfarin csoportba randomizált betegek között a terápiás tartomány eléréséhez szükséges idő (time to therapeutic range [TTR] [INR 2-3]) százalékos aránya 64,4% volt (átlagos TTR 67%).

A RE-LY vizsgálat kimutatta, hogy a dabigatrán-etexilát napi kétszer 110 mg-os dózisban nem rosszabb (non-inferiority) a warfarinnál a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójában pitvarfibrilláló betegeken, és alkalmazása csökkent ICH, összvérzés és jelentős vérzés kockázattal jár. A napi kétszer 150 mg-os dózis szignifikáns mértékben csökkenti az ischaemiás és vérzéses stroke, érerodetű halál, ICH és összes vérzés kockázatát a warfarinhoz viszonyítva. A jelentős vérzések aránya ezzel a dózissal a warfarin esetében észlelthez hasonló volt. A myocardialis infarctus előfordulási aránya kissé nagyobb volt a dabigatrán-etexilát napi kétszeri 110 mg-os (relatív hazard 1,29; p = 0,0929), vagy 150 mg-os dózisa (relatív hazard 1,27; p = 0,1240) esetén a warfarinhoz képest. Az INR gyakoribb monitorozásával a dabigatrán-etexilátnak warfarinhoz hasonlított előnyei csökkennek.

A 22-24. táblázatok a kulcsfontosságú eredmények részleteit mutatják a teljes populációban:

**22. táblázat: A stroke vagy a szisztémás embolizáció első megjelenésének elemzése (primer végpont) a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.**

|                                                             | Dabigatrán-etexilát<br>110 mg napi kétszer | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer | Warfarin   |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Randomizált vizsgálati személyek                            | 6015                                       | 6076                                       | 6022       |
| Stroke és/vagy szisztémás embolizáció                       |                                            |                                            |            |
| Incidencia (%)                                              | 183 (1,54)                                 | 135 (1,12)                                 | 203 (1,72) |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 0,89 (0,73; 1,09)                          | 0,65 (0,52; 0,81)                          |            |
| p-érték szuperioritás                                       | p = 0,2721                                 | p = 0,0001                                 |            |

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik

**23. táblázat: Az ischaemiás vagy vérzéses stroke első megjelenésének elemzése a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.**

|                                  | Dabigatrán-etexilát<br>110 mg napi kétszer | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer | Warfarin   |
|----------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Randomizált vizsgálati személyek | 6015                                       | 6076                                       | 6022       |
| Stroke                           |                                            |                                            |            |
| Incidencia (%)                   | 171 (1,44)                                 | 123 (1,01)                                 | 187 (1,59) |

|                                                             |                   |                   |            |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------|
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 0,91 (0,74, 1,12) | 0,64 (0,51, 0,81) |            |
| p-érték                                                     | 0,3553            | 0,0001            |            |
| Szisztémás embolizáció                                      |                   |                   |            |
| Incidencia (%)                                              | 15 (0,13)         | 13 (0,11)         | 21 (0,18)  |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 0,71 (0,37, 1,38) | 0,61 (0,30, 1,21) |            |
| p-érték                                                     | 0,3099            | 0,1582            |            |
| Ischaemiás stroke                                           |                   |                   |            |
| Incidencia (%)                                              | 152 (1,28)        | 104 (0,86)        | 134 (1,14) |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 1,13 (0,89, 1,42) | 0,76 (0,59, 0,98) |            |
| p-érték                                                     | 0,3138            | 0,0351            |            |
| Haemorrhagiás stroke                                        |                   |                   |            |
| Incidencia (%)                                              | 14 (0,12)         | 12 (0,10)         | 45 (0,38)  |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 0,31 (0,17, 0,56) | 0,26 (0,14, 0,49) |            |
| p-érték                                                     | 0,0001            | < 0,0001          |            |

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik.

**24. táblázat: A bármely okú és kardiovaszkuláris túlélés elemzése a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.**

|                                                             | Dabigatrán-etexilát<br>110 mg napi kétszer | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer | Warfarin   |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Randomizált vizsgálati személyek                            | 6015                                       | 6076                                       | 6022       |
| Összhalálozás                                               |                                            |                                            |            |
| Incidencia (%)                                              | 446 (3,75)                                 | 438 (3,64)                                 | 487 (4,13) |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 0,91 (0,80, 1,03)                          | 0,88 (0,77, 1,00)                          |            |
| p-érték                                                     | 0,1308                                     | 0,0517                                     |            |
| Ér-eredetű halálozás                                        |                                            |                                            |            |
| Incidencia (%)                                              | 289 (2,43)                                 | 274 (2,28)                                 | 317 (2,69) |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 0,90 (0,77, 1,06)                          | 0,85 (0,72, 0,99)                          |            |
| p-érték                                                     | 0,2081                                     | 0,0430                                     |            |

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik.

A 25-26. táblázatok az elsődleges hatásossági és biztonságossági végpont eredményeit mutatják:

Az elsődleges végpont, a stroke és a szisztémás embolizáció esetén nem találtak alcsoportonként (pl. életkor, testtömeg, nem, vesefunkció, etnikai származás, stb.) eltérő relatív hazardokat a warfarinhoz hasonlítva.

**25. táblázat: A stroke/szisztémás embolizáció relatív hazard és 95% CI alcsoportok szerint.**

| Végpont        | Dabigatrán-etexilát<br>110 mg napi kétszer vs. warfarin | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer vs. warfarin |
|----------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Életkor (év)   |                                                         |                                                         |
| < 65           | 1,10 (0,64, 1,87)                                       | 0,51 (0,26, 0,98)                                       |
| 65 ≤ és < 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)                                       | 0,65 (0,44, 1,02)                                       |
| CrCl (ml/perc) |                                                         |                                                         |
| 30 ≤ és < 50   | 0,89 (0,61, 1,31)                                       | 0,47 (0,30, 0,74)                                       |
| 50 ≤ és < 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)                                       |

A jelentős vérzés primer biztonsági végpontja esetében interakció volt a kezelési hatás és az életkor között. A vérzés relatív kockázata dabigatrán esetében a warfarinhoz viszonyítva nőtt az életkorral. A relatív kockázat a 75 év feletti betegeknél volt a legnagyobb. Mind a dabigatrán-etexilát, mind a warfarin véralvadástgátlókkal (ASA vagy klopidoogrel) történő egyidejű adása körülbelül megkétszerezte a major vérzések arányát. Nem volt szignifikáns interakció a kezelési hatások és a veseműködés és CHADS<sub>2</sub> pontszám alapján létrehozott alcsoportok között.

**26. táblázat: Jelentős vérzés relatív hazard és 95% CI alcsoportok szerint**

| Végpont                | Dabigatrán-etexilát<br>110 mg napi kétszer vs. warfarin | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer vs. warfarin |
|------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Életkor (év)           |                                                         |                                                         |
| < 65                   | 0,32 (0,18, 0,57)                                       | 0,35 (0,20, 0,61)                                       |
| 65 ≤ és < 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/perc)         |                                                         |                                                         |
| 30 ≤ és < 50           | 1,02 (0,79, 1,32)                                       | 0,94 (0,73, 1,22)                                       |
| 50 ≤ és < 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)                                       |
| ASA használat          | 0,84 (0,69, 1,03)                                       | 0,97 (0,79, 1,18)                                       |
| Klopidoogrel használat | 0,89 (0,55, 1,45)                                       | 0,92 (0,57, 1,48)                                       |

*RELY-ABLE (a RE-LY vizsgálatot befejező, dabigatránnal kezelt pitvarfibrilláló betegek hosszú távú multicentrikus kiterjesztett vizsgálata)*

A RE-LY kiterjesztett vizsgálata (a RELY-ABLE) további biztonságossági információt szolgáltatott a betegek egy csoportjáról, akik a RE-LY vizsgálatban alkalmazott dózisban folytatták tovább a dabigatrán-etexilát szedését. A betegek akkor kerülhettek a RELY-ABLE vizsgálatba, ha nem hagyták abba végleg a vizsgálati gyógyszer szedését a RE-LY vizsgálat végső vizitijénél. A bevont betegek folytatták ugyanakkor a kettős vak dabigatrán-etexilát dózissal a szedését, amelyet a RE-LY vizsgálatban randomizációt követően szedtek, a RE-LY vizsgálatot követő 43 hónapos követéses időszakban (teljes átlagos követés a RE-LY + RELY-ABLE vizsgálatban 4,5 év). 5897 beteget vontak be, ami a RE-LY vizsgálatban az eredetileg dabigatrán-etexilát csoportba randomizált betegek 49%-át, és a RELY-ABLE vizsgálatra alkalmas betegek 86%-át jelentette.

A RELY-ABLE vizsgálatban töltött további 2,5 éves kezelés, ami maximálisan 6 éves expozíciót jelentett (összes expozíció a RE-LY és RELY-ABLE vizsgálatokban) a dabigatrán-etexilát hosszú távú biztonsági profilját megerősítette a napi kétszeri 110 mg-os és napi kétszeri 150 mg-os vizsgált dózis esetében is. Új biztonságossági vonatkozást nem találtak.

A kimeneteli események, köztük a major vérzés vagy egyéb vérzéses események gyakorisága megfelelt a RE-LY vizsgálatban észleltnek.

### ***A beavatkozással nem járó vizsgálatokból származó adatok***

Egy beavatkozással nem járó vizsgálatban (GLORIA-AF), prospektíven (a második fázisában) adatokat gyűjtöttek a dabigatrán-etexilát valós körülmények közötti biztonságosságáról és hatásosságáról, újonnan diagnosztizált nem valvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél. A vizsgálat 4859 dabigatrán-etexilátot szedő beteget foglalt magába (55%-uk 150 mg-ot kapott napi kétszer, 43%-uk 110 mg-ot napi kétszer, 2%-uk pedig 75 mg-ot napi kétszer). A betegek állapotát 2 évig követték nyomon. A CHADS<sub>2</sub> pontszám átlagértéke 1,9, a HAS-BLED pontszám átlagértéke 1,2 volt. A követési idő alatt a kezelés ideje átlagosan 18,3 hónap volt. Major vérzéses 0,97 esemény/100 betegév gyakorisággal fordult elő. Életveszélyes vérzés előfordulása 0,46 esemény/100 betegév, intracranialis vérzésé 0,17 esemény/100 betegév, míg gastrointestinalis vérzésé 0,60 esemény/100 betegév volt. Stroke 0,65 esemény/100 betegév gyakorisággal fordult elő.

Továbbá, egy beavatkozással nem járó vizsgálatban [Graham DJ és mtsai., Circulation 2015;131:157-164] az Egyesült Államokban, több mint 134 000 idős, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegnél (több mint 37 500 betegévnnyi terápiás utánpótlási időt szolgáltatva) a warfarinnal összehasonlítva, a dabigatrán-etexilátot (a betegek 84%-a napi kétszer 150 mg-ot, 16%-a napi kétszer 75 mg-ot kapott) összefüggésbe hozták az ischaemiás stroke (relatív hazard: 0,80, 95%-os konfidencia intervallum, [CI] 0,67, 0,96), intracranialis vérzés (relatív hazard: 0,34, CI 0,26, 0,46) és a mortalitás (relatív hazard: 0,86, CI 0,77, 0,96) csökkent kockázatával, valamint a gastrointestinalis vérzések kockázatának megnövekedésével (relatív hazard: 1,28, CI 1,14, 1,44). A főbb vérzéses események számában nem volt különbség (relatív hazard: 0,97, CI 0,88, 1,07).

Ezek a valós körülmények közül származó megfigyelések összhangban állnak a dabigatrán-etexilát RE-LY vizsgálatban meghatározott hatásossági és biztonságossági profiljával ezen indikáció esetében.

### ***Betegek, akiken stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót (PCI) végeztek***

Egy prospektív, randomizált, nyílt, vak végpontú (PROBE) vizsgálatot (IIIb. fázis) 2725 olyan beteg bevonásával végeztek, akiknek nem valvularis pitvarfibrillációjuk volt és akiken stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót (RE-DUAL PCI) alkalmaztak. A vizsgálat célja a kettős terápia és a hármas terápia összehasonlító értékelése volt: kettős terápia dabigatrán-etexilát (napi kétszeri 110 vagy 150 mg) klopidoogrellel vagy ticagrelorral (P2Y<sub>12</sub> antagonisták) és a hármas terápia warfarinnal (2,0–3,0-s INR-értékhez igazított dózissal) és klopidoogrellel vagy ticagrelorral és ASA-val összehasonlítva. A betegeket az alábbi csoportok egyikébe randomizálták: kettős terápia napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát, kettős terápia napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát és hármas terápia warfarinnal. Az Amerikai Egyesült Államokon kívüli idős betegeket (Japán esetén 70 év felett, más országok esetén 80 év felett) randomizált módon osztották be vagy a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportba vagy a warfarinos hármas terápiás csoportba. Az elsődleges végpont egy kombinált végpont volt: az ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) definíciója szerinti jelentős vérzések vagy klinikailag releváns, nem jelentős vérzéses események.

Az elsődleges végpont incidenciája 15,4% volt (151 beteg) a napi kétszeri 110 mg-os dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 26,9% (264 beteg) a warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; non-inferior  $p < 0,0001$  és superior  $p < 0,0001$ ) és 20,2% (154 beteg) a napi 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 25,7% (196 beteg) a megfelelő warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; non-inferior  $p < 0,0001$  és superior  $p = 0,002$ ). A leíró elemzés részeként, a TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction, Thrombolysis Myocardialis Infarctus esetén) szerinti főbb vérzéses események száma alacsonyabb volt mindkét dabigatrán-etexiláttal kezelt kettős terápiás csoportban mint a warfarinos hármas terápiás csoportban: 14 esemény (1,4%) a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 37 esemény (3,8%) a warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68;  $p = 0,002$ ) és 16 esemény (2,1%) a napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 30 esemény (3,9%) a megfelelő warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93;  $p = 0,03$ ). Mindkét dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban alacsonyabb volt az intracranialis vérzések mint a megfelelő warfarinos hármas terápiás csoportokban: 3 esemény (0,3%) a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban ezzel szemben 10 esemény (1,0%) a warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07;  $p = 0,06$ ) és 1 esemény (0,1%) a napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás



csoportban, ezzel szemben 8 esemény (1,0%) a megfelelő warfarinos hármastherápiás csoportban (HR 0,12; 95% CI 0,02-0,98;  $p = 0,047$ ). Az összetett végpontként megjelölt elhalálozás, thromboembóliás események (myocardialis infarctus, stroke vagy szisztémás embolizáció) vagy nem tervezett revaszkularizáció a két dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban együtt nem rosszabb (non-inferior) a warfarinos hármastherápiás csoportnál (13,7% és 13,4% egyenként, HR 1,04; 95% CI 0,84, 1,29; non-inferior  $p = 0,0047$ ). Nincs statisztikai különbség a hatásossági végpontok komponensei között sem a dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, sem a warfarinos hármastherápiás csoportban.

A vizsgálat megmutatta, hogy a kettős terápia, melyben dabigatrán-etexilátot és a P2Y<sub>12</sub> antagonistát alkalmazták, jelentősen csökkenti a vérzések kockázatát (szuperior) a warfarinos hármastherápiás csoporttal szemben, és a thromboembóliás események komponensei esetén nem rosszabb (non-inferior) olyan betegek esetén, akiknek nem valvularis pitvarfibrillációjuk volt és akiknél stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót végeztek.

#### MVT és PE kezelése felnőtt betegekénél (MVT/PE kezelés)

A hatásosságot két multicentrikus, randomizált, kettős vak, parallel csoportos ismételt vizsgálatban, a RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban elemezték. Ezek a vizsgálatok a dabigatrán-etexilátot (150 mg naponta kétszer) a warfarinnal hasonlították össze (cél INR 2,0-3,0) akut MVT-ben és/vagy PE-ben szenvedő betegekénél. Ezeknek a vizsgálatoknak az volt az elsődleges célja, hogy igazolják, hogy a dabigatrán-etexilát nem rosszabb (non-inferior) a warfarinnal az elsődleges összetett végpont előfordulásának csökkentésében; ami a tünetekkel járó MVT és/vagy PE ismételt jelentkezése és az ebből eredő halálozás volt a 6 hónapos kezelési periódusban.

A RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban összesen 5153 beteget randomizáltak és 5107 beteget kezeltek.

A fix dóziséjú dabigatrán-kezelés időtartama 174 nap volt, az alvárási státuszt nem monitorozták. A warfarint kapó betegekénél a terápiás tartományban (INR 2,0–3,0) töltött medián időtartam 60,6% volt.

Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy a kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát kezelés nem volt rosszabb (non-inferior) a warfarin kezelésénél (a non-inferioritásra vonatkozó határ a RE-COVER és RE-COVER II esetén: 2,75 a relatív hazard és 3,6 a kockázat különbsége esetén).

#### **27. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE eredője) a kezelés utáni időszak végéig a RE-COVER és RE-COVER II vizsgálat összesítésében**

|                                                                      | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer | Warfarin   |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Kezelt betegek                                                       | 2553                                       | 2554       |
| Visszatérő szimptomás VTE és VTE-vel összefüggő halál                | 68 (2,7%)                                  | 62 (2,4 %) |
| Relatív hazard a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum) | 1,09<br>(0,77, 1,54)                       |            |
| Szekunder hatásossági végpontok                                      |                                            |            |
| Visszatérő szimptomás VTE és összhála-lozás                          | 109 (4,3%)                                 | 104 (4,1%) |
| 95%-os konfidencia intervallum                                       | 3,52, 5,13                                 | 3,34, 4,91 |
| Szimptomás MVT                                                       | 45 (1,8%)                                  | 39 (1,5%)  |

|                                |            |            |
|--------------------------------|------------|------------|
| 95%-os konfidencia intervallum | 1,29, 2,35 | 1,09, 2,08 |
| Szimptómás PE                  | 27 (1,1%)  | 26 (1,0%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,70, 1,54 | 0,67, 1,49 |
| VTE-vel összefüggő halál       | 4 (0,2%)   | 3 (0,1%)   |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,04, 0,40 | 0,02, 0,34 |
| Összhalálozás                  | 51 (2,0%)  | 52 (2,0%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum | 1,49, 2,62 | 1,52, 2,66 |

#### Az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél (MVT/PE prevenció)

Két randomizált, parallel csoportos, kettős vak vizsgálatot végeztek a korábban antikoaguláns kezelésben részesülő betegeknél. A RE-MEDY warfarinkontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiket már 3-12 hónapja kezeltek, és további antikoaguláns kezelésre volt szükségük, a RE-SONATE placebokontrollos vizsgálatba pedig olyan betegeket vontak be, akik 6-18 hónapja már K-vitamin antagonistá kezelést kaptak.

A RE-MEDY vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsa a *per os* dabigatrán-etexilátnak (150 mg naponta kétszer) és a warfarinnak (INR célérték: 2,0-3,0) a hosszú távú kezelésben és a szimptómás MVT és/vagy PE kiújulásának megelőzésében mutatott biztonságosságát és hatékonyságát. Összesen 2866 beteget randomizáltak és 2856 beteget kezeltek. A dabigatrán-etexilát kezelés időtartama 6 és 36 hónap között volt (átlagosan 534 nap). A warfarin csoportba randomizált betegeknél a terápiás tartományban (INR érték 2,0-3,0) töltött medián időtartam 64,9%-volt.

A RE-MEDY vizsgálat kimutatta, hogy a naponta kétszer adott 150 mg dabigatrán-etexilát kezelés nem volt rosszabb (non-inferior) a warfarinnál (a non-interferitásra vonatkozó határ: 2,85 a relatív hazard és 2,8 a kockázat különbsége esetén).

#### **28. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE együtt) a kezelés utáni időszak végéig a RE-MEDY vizsgálatban**

|                                                                                     | Dabigatrán-etexilát<br>naponta kétszer<br>150 mg | Warfarin  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|
| Kezelt betegek                                                                      | 1430                                             | 1426      |
| Visszatérő szimptómás VTE és VTE-vel összefüggő halál                               | 26 (1,8%)                                        | 18 (1,3%) |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum) | 1,44<br>(0,78, 2,64)                             |           |
| a non-inferioritás                                                                  | 2,85                                             |           |
| 18 hónapnál valamilyen eseményt jelentő betegek                                     | 22                                               | 17        |
| Kumulatív kockázat 18 hónapnál (%)                                                  | 1,7                                              | 1,4       |
| Kockázat különbség a warfarinhoz képest (%)                                         | 0,4                                              |           |
| 95%-os konfidencia intervallum                                                      |                                                  |           |
| a non-inferioritás                                                                  | 2,8                                              |           |
| Szekunder hatásossági végpontok                                                     |                                                  |           |
| Visszatérő szimptómás VTE és összhalálozás                                          | 42 (2,9%)                                        | 36 (2,5%) |

|                                |            |            |
|--------------------------------|------------|------------|
| 95%-os konfidencia intervallum | 2,12, 3,95 | 1,77, 3,48 |
| Szimptómás MVT                 | 17 (1,2%)  | 13 (0,9%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,69, 1,90 | 0,49, 1,55 |
| Szimptómás PE                  | 10 (0,7%)  | 5 (0,4%)   |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,34, 1,28 | 0,11, 0,82 |
| VTE-vel összefüggő halál       | 1 (0,1%)   | 1 (0,1%)   |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,00, 0,39 | 0,00, 0,39 |
| Összhalálozás                  | 17 (1,2%)  | 19 (1,3%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,69, 1,90 | 0,80, 2,07 |

A RE-SONATE vizsgálat célja a dabigatrán-etexilát visszatérő szimptómás MVT és/PE prevenciójában mutatott superioritásának értékelése a placebohoz képest olyan betegeknek, akik már legalább 6-18 hónapja K-vitamin antagonistá kezeléssel részesülnek. A tervezett kezelés kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát volt 6 hónapon át, monitorozás szükségessége nélkül.

A RE-SONATE vizsgálat igazolta a dabigatrán-etexilát placebohoz viszonyított, a visszatérő szimptómás MVT/PE prevenciójában mutatott superioritását, beleértve az ismeretlen okú haláleseteket is, a kezelési időszak alatt a kockázat 5,6%-ról 0,4%-ra csökkent (a relatív kockázaton alapuló relatív kockázatsökkenés 92% ( $p < 0,0001$ )). A primer végpontok szekunder és szenzitivitási elemzése és minden szekunder végpont a dabigatrán-etexilát placebohoz viszonyított superioritását igazolta.

A vizsgálat magában foglalt egy 12 hónapos megfigyeléses utánkövetést a kezelés befejezését követően. A gyógyszerelés leállítását követően a hatás a megfigyelési időszak végéig fennmaradt, ami arra utal, hogy a kezdeti dabigatrán-etexilát kezelés hatása tartós volt. Rebound hatást nem figyeltek meg. A követés végére a VTE események a dabigatrán-etexiláttal kezelt betegek 6,9%-ánál, míg a placebo kapók 10,7%-ánál voltak észlelhetők (relatív kockázat 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), ( $p = 0,0082$ )).

**29. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE együtt) a kezelés utáni időszak végéig a RE-SONATE vizsgálatban**

|                                                              | Dabigatrán-etexilát<br>naponta kétszer 150 mg | Placebo    |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------|
| Kezelt betegek                                               | 681                                           | 662        |
| Visszatérő szimptómás VTE és azzal összefüggő halál          | 3 (0,4%)                                      | 37 (5,6%)  |
| Relatív kockázat vs placebo (95%-os konfidencia intervallum) | 0,08<br>(0,02, 0,25)                          |            |
| A superioritásra vonatkozó p-érték                           | < 0,0001                                      |            |
| Szekunder hatásossági végpontok                              |                                               |            |
| Visszatérő szimptómás VTE és összhalálozás                   | 3 (0,4%)                                      | 37 (5,6%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum                               | 0,09, 1,28                                    | 3,97, 7,62 |
| Szimptómás MVT                                               | 2 (0,3%)                                      | 23 (3,5%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum                               | 0,04, 1,06                                    | 2,21, 5,17 |
| Szimptómás PE                                                | 1 (0,1%)                                      | 14 (2,1%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum                               | 0,00, 0,82                                    | 1,16, 3,52 |

|                                |            |            |
|--------------------------------|------------|------------|
| VTE-vel összefüggő halál       | 0 (0)      | 0 (0)      |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,00, 0,54 | 0,00, 0,56 |
| Ismeretlen okú halál           | 0 (0)      | 2 (0,3%)   |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,00, 0,54 | 0,04, 1,09 |
| Összhalálozás                  | 0 (0)      | 2 (0,3%)   |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,00, 0,54 | 0,04, 1,09 |

#### A thromboembolia megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatok műbillentyű beültetett betegeknél

Egy II. fázisú vizsgálat a dabigatrán-etexilátot és a warfarint vizsgálta összesen 252, a közelmúltban (pl. az aktuális kórházi kezelés során) mechanikus műbillentyű beültetésen átesett, valamint mechanikus műbillentyű beültetésen több mint három hónappal korábban átesett betegeknél. Több thromboemboliás eseményt (főként stroke-ot és szimptomatikus/aszimptomatikus műbillentyű-thrombosit) és több vérzéses eseményt figyeltek meg a dabigatrán-etexilátnál, mint a warfarinnál. A korai posztoperatív szakban lévő betegeknél a jelentős vérzéses események döntően véres pericardialis folyadékgyülem formájában jelentkeztek, különösen azoknál a betegeknél, akik a billentyű-beültetés után korán (a 3. napon) megkezdtek a dabigatrán-etexilát szedését (lásd 4.3 pont).

#### Gyermekek és serdülők

##### Klinikai vizsgálatok a nagyízületi endoprotézis-műtétet követő VTE megelőzésére

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a dabigatrán-etexilátot tartalmazó referencia gyógyszer vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a VTE primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél, valamint stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél javallatok esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

##### VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

A DIVERSITY vizsgálatot azért végezték, hogy bizonyítsák a dabigatrán-etexilát hatásosságát és biztonságosságát a szokásos ellátással összehasonlítva VTE kezelésében gyermekeknél és serdülőknél a születéstől a 18. életév betöltéséig. A vizsgálat nyílt elrendezésű, randomizált, parallel csoportos, non-inferioritási vizsgálat volt. A bevont betegeket 2:1 arányban randomizálták a dabigatrán-etexilát életkornak megfelelő gyógyszerformájára (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat) (a dózist az életkorhoz és a testtömeghez igazították) vagy a szokásos kezelésre, amely alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) vagy K-vitamin antagonist (KVA) vagy fondaparinux volt (egy 12 éves betegnél). Az elsődleges végpont egy összetett végpont volt, ami a thrombus teljes megszűnését, a VTE kiújulásának hiányát és a VTE miatti mortalitás hiányát foglalta magában. Az aktív meningitis, encephalitis és intracranialis abscessus kizáró tényezők voltak.

Összesen 267 beteget randomizáltak. Közülük 176 beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal és 90 beteget a szokásos kezeléssel (1 randomizált beteget nem kezeltek). 168 beteg volt 12 – < 18 éves, 64 beteg volt 2 – < 12 éves és 35 beteg volt 2 évesnél fiatalabb.

A 267 randomizált beteg közül a dabigatrán-etexilát csoportból 81 beteg (45,8%) és a szokásos kezelési csoportból 38 beteg (42,2%) felelt meg az összetett elsődleges végpontnak (thrombus teljes megszűnése, VTE kiújulásának hiánya és VTE miatti mortalitás hiánya). A megfelelő arányok különbsége bizonyította a dabigatrán-etexilát non-inferioritását a szokásos kezeléssel szemben. Általánosságban konzisztens eredményeket figyeltek meg az alcsoportokban: nem volt szignifikáns

különbség a kezelési hatásosságban az életkor, nem, régió és bizonyos kockázati tényezők megléte szerinti alcsoportokban. A 3, különböző életkor szerinti rétegnél az elsődleges hatásossági végpontot elért betegek aránya a dabigatrán-etexilát és a szokásos kezelés csoportjában sorrendben a következő volt: születéstől < 2 éves korig 13/22 (59,1%) és 7/13 (53,8%) volt, 2 évtől < 12 éves korig 21/43 (48,8%) és 12/21 (57,1%) volt, illetve 12 évtől < 18 éves korig 47/112 (42,0%) és 19/56 (33,9%) volt.

Major vérzésnek minősített eseteket 4 betegnél (2,3%) jelentettek a dabigatrán-etexilát csoportban és 2 betegnél (2,2%) a szokásos kezelést kapó csoportban. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az első major vérzéses eseményig eltelt időben. A dabigatrán-etexilát karon 38 beteg (21,6%) és a szokásos kezelést kapó karon 22 beteg (24,4%) tapasztalt minősített vérzéses eseményt, ezek többségét minornak sorolták be. A minősített major vérzéses események (MVE) vagy a klinikailag releváns nem major (CRNM) vérzések (a kezelésben) összetett végpontját a dabigatrán-etexilát csoportban 6 betegnél (3,4%) és a szokásos kezelést kapó csoportban 3 betegnél (3,3%) jelentették.

Egy nyílt elrendezésű, egykaros, biztonságossági prospektív kohorszos, multicentrikus III. fázisú vizsgálatot (1 160.108) végeztek a dabigatrán-etexilát biztonságosságának felmérésére a VTE kiújulásának prevenciójában gyermekeknél és serdülőknél a születéstől a 18. életév betöltéséig. Az igazolt VTE elsődleges kezelésének teljesítése után klinikai kockázati tényezők megléte miatt további antikoagulálást (legalább 3 hónapig) igénylő betegek, valamint a DIVERSITY vizsgálatot teljesítő betegek voltak bevonhatók a vizsgálatba.

Az alkalmas betegek az életkoruk és testtömegük alapján korrigált dózisban dabigatrán-etexilátot kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformában (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat), amíg a klinikai kockázati tényező meg nem szűnt, vagy legfeljebb 12 hónapig. A vizsgálat elsődleges végpontjai közé tartoztak a VTE kiújulása, a major és a minor vérzéses események, valamint a mortalitás (teljes és a thrombotikus vagy thromboemboliás eseményekkel összefüggő) a 6. és a 12. hónapra. A kimenet eseményeit egy független értékelőbizottság minősítette vak módon.

Összesen 214 beteg lépett be a vizsgálatba, köztük 162 beteg az életkor szerinti 1. rétegbe (12 – < 18 éves kor), 43 beteg az életkor szerinti 2. rétegbe (2 – < 12 éves kor) és 9 beteg az életkor szerinti 3. rétegbe (születés – < 2 éves kor) tartozott. A kezelési időszakban, a kezelés kezdete utáni első 12 hónapban 3 betegnél (1,4%) újult ki a VTE, amit a bizottság is megerősített. A kezelési időszakban 48 betegnél (22,5%) jelentettek megerősített vérzéses eseményt az első 12 hónapban. A vérzéses események többsége minor volt. 3 betegnél (1,4%) egy megerősített major vérzéses esemény jelentkezett az első 12 hónapban. 3 betegnél (1,4%) jelentkezett megerősített CRNM vérzés az első 12 hónapban.

A kezelés alatt nem következett be haláleset. A kezelési időszakban 3 betegnél (1,4%) alakult ki posztthrombotikus szindróma (PTS) vagy rosszabbodott a PTS-e az első 12 hónapban.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Orális alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan és teljes mértékben átalakul dabigatránná, ami a plazmában az aktív forma. Az elsődleges metabolikus út a dabigatrán-etexilát prodrug észteráz által katalizált hidrolízisen keresztüli hasítása aktív dabigatránná. A dabigatrán-etexilát *per os* alkalmazását követően a dabigatrán abszolút biohasznosulása körülbelül 6,5%.

A dabigatrán-etexilát egészséges önkénteseknek történő orális alkalmazása után a dabigatrán farmakokinetikai profilját a plazmában a plazmakoncentrációk gyors emelkedése jellemzi, a  $C_{max}$  0,5-2 órán belül kialakul a bevétele követően.

### Felszívódás

Egy, a dabigatrán-etexilát posztoperatív, a műtét után 1-3 órával észlelhető felszívódását értékelő vizsgálat viszonylag lassú felszívódást mutatott egészséges önkéntesekkel összehasonlítva, a plazma koncentráció-idő profil egyenletes volt, magas plazma csúskoncentrációk nélkül. A plazma

csúcskoncentrációk - függetlenül az orális gyógyszerformulától - a következő tényezők miatt 6 órával a beadást követően alakultak ki a posztoperatív időszakban: anesztézia, gastrointestinalis paresis és a műtét hatásai. Egy másik vizsgálatban kimutatták, hogy lassú és elhúzódó felszívódás általában csak a műtét napján észlelhető. A további napokon a dabigatrán felszívódása gyors, és a plazma csúcskoncentrációk 2 órával a gyógyszer beadását követően kialakulnak.

Az étkezés nem befolyásolja a dabigatrán-etexilát biohasznosulását, de 2 órával megnyújtja a plazma csúcskoncentráció kialakulásához szükséges időt.

A  $C_{max}$  és az AUC arányos volt a beadott dózissal.

A referencia kapszulaformához viszonyítva az orális biohasznosulás egyszeri dózis után 75%-kal, dinamikus egyensúlyi állapotban 37%-kal nőhet, ha a pelleteket a hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC) kapszulahéj nélkül veszik be. Ezért a klinikai alkalmazás során a HPMC kapszulák épségét mindig meg kell őrizni annak érdekében, hogy elkerüljék a dabigatrán-etexilát biohasznosulásának nem tervezett fokozódását (lásd 4.2 pont).

### Eloszlás

A dabigatrán emberi plazmafehérjékhez való alacsony (34-35%) koncentrációjú kötődését figyelték meg. A dabigatrán 60-70 l-es megoszlási térfogata meghaladja a test teljes víztartalmát, ami a dabigatrán közepes mértékű szöveti megoszlására utal.

### Biotranszformáció

A dabigatrán metabolizmusát és kiválasztódását egy adagos, intravénásan beadott, radioizotóppal jelölt dabigatrán beadását követően vizsgálták egészséges férfiaknál. Egyetlen intravénás adag után a dabigatránból származó radioaktivitás elsősorban a vizelettel ürült (85%). A beadott dózis 6%-a ürült a széklettel. A beadott dózis 88-94%-ának megfelelő teljes radioaktivitás volt kinyerhető a beadást követően 168 órával.

A dabigatrán farmakológiailag aktív acilglükuronidekké konjugálódik. Négy pozicionális izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglükuronid létezik, amelyek az összes dabigatrán kevesebb, mint 10%-át teszik ki a plazmában. Egyéb metabolitok nyomai csak nagyon érzékeny analitikai módszerekkel voltak kimutathatók. A dabigatrán elsősorban változatlan formában ürül a vizelettel, körülbelül 100 ml/perces sebességgel, ami megfelel a glomeruláris filtrációs rátának.

### Elimináció

A dabigatrán plazmakoncentrációi biexponenciális csökkenést mutattak, az átlagos terminális felezési idő 11 óra volt egészséges, idős vizsgálati személyeknél. Több dózist követően 12-14 órás terminális felezési időt figyeltek meg. A felezési idő a dózistól független volt. A felezési idő megnyúlt, ha a vesefunkció károsodott, amint azt a 30. táblázat mutatja.

### Különleges betegcsoportok

#### Vesekárosodás

Az I. fázisú vizsgálatokban dabigatrán-expozíció (AUC) a dabigatrán-etexilát orális alkalmazását követően körülbelül 2,7-szer nagyobb közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvedő felnőtt önkénteseknél, mint azoknál, akik nem szenvednek vesekárosodásban.

A súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc) szenvedő felnőtt önkéntesek kis részénél a dabigatrán-expozíció (AUC) körülbelül 6-szor nagyobb, a felezési idő pedig 2-szer hosszabb volt, mint a veseelégtelenségben nem szenvedő populációnál megfigyelt értékek (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

**A 30. táblázat: Az összdabigatrán felezési ideje egészséges és károsodott veseműködésű vizsgálati személyeknél.**

| glomerulus filtrációs ráta<br>(CrCl <sub>2</sub> )<br>[ml/perc] | gÁtlag (gCV %; tartomány)<br>felezési idő<br>[óra] |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| > 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)                            |

Ezen kívül egy prospektív, nyílt elrendezésű, randomizált farmakokinetikai vizsgálatban értékelték a dabigatrán-expozíciót (mélyponti érték és csúcsérték) nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, súlyosan károsodott veseműködésű (meghatározás szerint 15-30 ml/perc közötti kreatinin-clearance [CrCl]) betegek bevonásával, akik 75 mg dabigatrán-etexilátot kaptak naponta kétszer. Ez a kezelés 155 ng/ml-es (gCV: 76,9%) geometriai átlagú mélyponti koncentrációt eredményezett, amelyet közvetlenül a következő adag beadása előtt mértek, valamint 202 ng/ml-es (gCV: 70,6%) geometriai átlagú csúcskoncentrációt, amelyet az utolsó adag beadása után két órával mértek.

A dabigatrán haemodialízissel történő ürülését 7 végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, nem pitvarfibrilláló felnőtt betegen vizsgálták. A dialízist 700 ml/perc dializáló oldat áramlási sebességgel végezték 4 órán át és a véráramlás sebessége 200 ml/perc vagy 350-390 ml/perc volt. Ez a dabigatrán-koncentrációt 200 ml/perc esetén 50%-kal, 350-390 ml/perc esetén pedig 60%-kal csökkentette. A dialízissel eltávolított gyógyszer mennyisége 300 ml/perces véráramlási sebességig arányos a véráramlás sebességével. A dabigatrán antikoaguláns aktivitása a plazmakoncentráció csökkenésével csökkent és a PK/PD arányt az eljárás nem befolyásolta.

A kreatinin-clearance középértéke a RE-LY vizsgálatban 68,4 ml/perc volt. A RE-LY betegeinek csaknem felének (45,8 %) volt a kreatinin-clearance-e > 50 – < 80 ml/perc. A közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CrCl 30 – 50 ml/perc között) a dabigatrán plazmakoncentrációja az adagolás előtt 2,29-szer, adagolás után pedig 1,81-szer volt magasabb a normális veseműködésű betegekkel összehasonlítva (CrCl ≥ 80 ml/perc).

A RE-COVER vizsgálatban a kreatinin-clearance középértéke 100,3 ml/perc volt. A betegek 21,7%-ának volt enyhe (CrCl > 50 – < 80 ml/perc), és 4,5%-ának közepesen súlyos (CrCl 30–50 ml/perc közötti) vesekárosodása. Az enyhe vesekárosodásban 1,7-szer, a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél pedig 3,4-szer magasabbak voltak a dabigatrán dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációi, mint azoknál a betegeknél, akiknél 80 ml/percnél magasabb volt a kreatinin-clearance. Hasonló értékeket kaptak a RE-COVER II vizsgálatban is.

A RE-MEDY és RE-SONATE vizsgálatokban az átlagos kreatinin-clearance érték 99,0 ml/perc, illetve 99,7 ml/perc volt. A kreatinin-clearance a betegek 22,9%-ánál illetve 22,5%-ánál volt 50-80 ml/perc között, és 4,1%-ánál illetve 4,8%-ánál volt 30–50 ml/perc között a RE-MEDY és a RE-SONATE vizsgálatoknál.

### Idősek

Az idős személyeken végzett I. fázisú, specifikus farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az AUC 40-60%-kal, és a C<sub>max</sub> több mint 25%-kal növekedett a fiatal személyekhez képest. Az életkor hatását a dabigatrán-expozícióra a RE-LY vizsgálatban erősítették meg, körülbelül 31%-kal magasabb mélyponti koncentrációkat találtak a 75 éves vagy annál idősebb vizsgálati személyeknél, és körülbelül 22%-kal alacsonyabb mélyponti koncentrációkat mértek 65 év alatti vizsgálati személyeknél a 65 és 75 év közötti személyeknél mérthez képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### Májkárosodás

Nem észleltek változást a dabigatrán expozíciójában 12, közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő felnőtt betegnél a 12 kontrollal összehasonlítva (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### Testtömeg

A dabigatrán mélyponti koncentrációi körülbelül 20%-kal alacsonyabbak voltak a 100 kg-nál nagyobb testtömegű felnőtt betegeknél, mint az 50-100 kg közöttiekénél. A vizsgálati személyek többsége (80,8%) az  $\geq 50$  kg és  $< 100$  kg kategóriába esett, és egyértelmű különbséget nem mutattak ki (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az 50 kg-nál kisebb testtömegű felnőtt betegekre vonatkozó klinikai adatok korlátozottak.

### Nem

A hatóanyag-expozíció a primer VTE prevenciós vizsgálatokban nőknél körülbelül 40-50%-kal magasabb, de a dózis módosítása nem javasolt. Pitvarfibrilláló betegeknél a nőkben átlagosan 30%-kal voltak magasabban a mélyponti és poszt-dózis koncentrációk. A dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.2 pont).

### Etnikai származás

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a dabigatrán farmakokinetikáját és farmakodinámiáját illetően a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

### Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát protokollban meghatározott adagolási szabályok szerinti, orális alkalmazása az MVT/PE miatt kezelt felnőtteknél tapasztalt tartománynak megfelelő expozíciót eredményezett. A DIVERSITY és az 1 160.108 vizsgálat összesített farmakokinetikai adatainak elemzése alapján a megfigyelt mélyponti expozíció geometriai átlagértéke a 0 – < 2 éveseknél 53,9 ng/ml, a 2 – < 12 éveseknél 63,0 ng/ml és a 12 – < 18 éveseknél 99,1 ng/ml volt a gyermek és serdülőkorú VTE-betegek körében.

### Farmakokinetikai összefüggések

Az *in vitro* interakciós vizsgálatok nem igazolták a citokróm P450 fő izoenzimeinek gátlását vagy indukcióját. Ezt megerősítették egészséges önkénteseken végzett *in vivo* vizsgálatok, amelyekben nem észleltek interakciót a kezelés és a következő hatóanyagok adását követően: atorvasztatin (CYP3A4), digoxin (P-gp transzporter interakció) és diklofenak (CYP2C9).

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban megfigyelt hatások a dabigatrán felerősödött farmakodinámiás hatásának következtében alakultak ki.

Nőstények termékenységre kifejtett hatást figyeltek meg csökkent implantációs arány és a pre-implantációs veszteség növekedésének formájában 70 mg/ttkg-os (a betegeknél észlelhető plazma expozíciós szintnél 5-ször nagyobb értékek) dózisoknál. Anyai toxikus dózisok (a betegeknél észlelhető plazma expozíció 5-10-szerese) esetén patkányoknál és nyulaknál a magzati testtömeg és életképesség csökkenését és a foetalis elváltozások számának növekedését figyelték meg. A pre- és posztnatális vizsgálatban fokozott magzati mortalitást észleltek toxikus anyai dózisok esetén (ez a dózis megfelel a betegeknél megfigyelt dózisoknál 4-szer nagyobb plazma expozíciónak).



Egy juvenilis toxicitási vizsgálatban, amelyet Han Wistar patkányokon végeztek, a mortalitást összefüggésbe hozták azon vérzéses eseményekkel, amelyek ahhoz hasonló expozíciós szinteken történtek, amelyek esetén a felnőtt állatoknál vérzést tapasztaltak. Felnőtt és juvenilis patkányoknál is a mortalitást a dabigatrán felerősödött farmakológiai hatásának tulajdonították, ami a beadással és kezeléssel összefüggő mechanikai erőhatásokkal állt összefüggésben. A juvenilis toxicitási vizsgálatok adatai nem utaltak a toxicitásra való fokozott érzékenységre, sem pedig juvenilis állatokra specifikusan jellemző toxicitásra.

Patkányokkal és egerekkel végzett élethosszig tartó toxikológiai vizsgálatokban, maximum 200 mg/kg-os dóziséig nem találtak bizonyítékot a dabigatrán karcinogén potenciáljára.

A dabigatrán, a dabigatrán-etexilát-mezilát aktív összetevője a környezetben nem bomlik le.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Kapszulatartalom

Borkősav (E334)  
Hipromellóz (E464)  
Talkum (E553b)  
Hidroxipropilcellulóz (E463)  
Kroszkarmellóz-nátrium(E468)  
Magnézium-sztearát (E572)

#### Kapszulahéj

Titán-dioxid (E171)  
Hipromellóz (E464)

#### Fekete nyomtató tinta

Sellak (E904)  
Propilén-glikol (E1520)  
Fekete vas-oxid (E172)  
Kálium-hidroxid (E525)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év  
Tartály: 60 nap az első felbontást követően.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

30 °C alatt tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10, 30, 60, 100 vagy 180 kemény kapszulát tartalmazó OPA/Alu/nedvességmegkötő PE//PET/Alu/PE anyagú buboréksomagolás dobozban.

10 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 100 × 1 vagy 180 × 1 kemény kapszulát tartalmazó OPA/Alu/nedvességmegkötő PE//PET/Alu/PE anyagú, adagonként perforált buboréksomagolás dobozban.

60 kemény kapszulát tartalmazó polipropilén tartály gyermekbiztonsági zárókupakkal dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kisserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. május 26.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg dabigatrán-etexilátnak megfelelő dabigatrán-etexilát-mezilát kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

„0”-ás méretű (kb. 22 × 8 mm) kapszula, melynek felső része fehér színű, átlátszatlan, „MD” felirattal jelölt, alsó része fehér színű, átlátszatlan, fekete tintával „150” felirattal jelölt, belsejében pedig fehértől világos sárgáig terjedő színű pelletek és világos sárga granulátum keveréke található.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVA) szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél egy vagy több kockázati tényező áll fenn, mint például korábbi stroke vagy tranzienst ischaemiás attack (TIA), életkor  $\geq 75$  év, szívelégtelenség ( $\geq$  NYHA II. stádium), diabetes mellitus, hypertonia.

Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése, és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél.

Vénás thromboemboliás események (VTE) kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél attól kezdve, hogy a gyermek képes pépes ételt lenyelni, a 18. életév betöltéséig.

Az életkornak megfelelő adagolási formákért lásd a 4.2 pontot.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A Dabigatran etexilate Accord kemény kapszula felnőtteknek és 8 éves és idősebb gyermekeknek és serdülőknek adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. Más gyógyszerformák megfelelőbbek lehetnek ezen korosztálynál történő alkalmazásra, ilyen például a bevont granulátum, amely 12 év alatti gyermekeknek alkalmazható, amint a gyermek képes a pépes ételek lenyelésére.

Gyógyszerformák közti váltás esetén szükséges lehet a felírt dózis módosítása. A felírt dózist az adott gyógyszerforma adagolási táblázata alapján, a gyermek testtömege és életkora alapján kell megállapítani.

**A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (SPAF)**

**Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél (MVT/PE)**

A dabigatrán-etexilát adagolási javaslata SPAF, MVT és PE esetén a 1. táblázatban található.

## 1. táblázat: Adagolási javaslat SPAF, MVT és PE esetén

|                                                                                                                                                                                       | Javasolt dózis                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A stroke és a szisztémás embolizáció<br>prevenciója nem billentyű eredetű<br>pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több<br>rizikótényezővel rendelkező felnőtt<br>betegeknél (SPAF) | 300 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab<br>150 mg-os kapszula formájában                                                                  |
| Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE<br>kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél<br>(MVT/PE)                                                                                       | 300 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab<br>150 mg-os kapszula formájában legalább 5 napos<br>parenterális antikoaguláns kezelést követően |
| <b><u>Dóziscsökkentés javasolt</u></b>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                      |
| 80 éves és annál idősebb betegek                                                                                                                                                      | 220 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab<br>110 mg-os kapszula formájában                                                                  |
| Egyidejűleg verapamilt kapó betegek                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                      |
| <b><u>Dóziscsökkentés megfontolandó</u></b>                                                                                                                                           |                                                                                                                                                      |
| 75-80 év közötti betegek                                                                                                                                                              | a dabigatrán-etexilát napi dózisa 300 mg vagy 220 mg,<br>amit egyénileg, a thromboemboliás kockázat és a<br>vérzésveszély alapján kell meghatározni  |
| Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban<br>szenvető betegek (CrCl 30-50 ml/perc)                                                                                                       |                                                                                                                                                      |
| Gastritisben, oesophagitisben vagy<br>gastrooesophagealis refluxban szenvedő<br>betegek                                                                                               |                                                                                                                                                      |
| További, fokozott vérzési kockázatú betegek                                                                                                                                           |                                                                                                                                                      |

Az MVT/PE-s betegek esetén a dabigatrán-etexilát 220 mg-os napi dózisának napi kétszer 1 darab 110 mg-os kapszula formájában történő szedésére vonatkozó javaslat farmakokinetikai és farmakodinámiai elemzéseken alapul, és klinikai körülmények között nem vizsgálták ezt az adagolási módot. Továbbiakat lásd lent, valamint a 4.4, 4.5, 5.1 és 5.2 pontokban.

A dabigatrán-etexiláttal szembeni intolerancia esetében a betegeket utasítani kell, hogy azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz, hogy az megfelelő alternatív kezelésre válthasson a pitvarfibrillációval kapcsolatos stroke és szisztémás embolizáció-prevenció vagy MVT/PE megelőzése érdekében.

### A vesefunkció ellenőrzése a dabigatrán-etexilát kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

Minden betegnél, különösen az idős betegeknél (75 év felett), mivel a vesekárosodás gyakorisága ebben a korosztályban nagyobb lehet:

- A dabigatrán-etexilát kezelés elkezdése előtt a kreatinin-clearance (CrCl) meghatározásával a vesefunkciót ellenőrizni kell, annak érdekében, hogy kizárhatóak legyenek azok a betegek, akik súlyos fokú vesekárosodásban szenvednek (azaz: CrCl < 30 ml/perc) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).
- A veseműködést ellenőrizni kell, ha a kezelés alatt a veseműködés rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén).

További követelmények enyhe és közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél és 75 év feletti betegeknél:

- A dabigatrán-etexiláttal kezelt betegek veseműködését évente legalább egyszer, bizonyos klinikai helyzetekben pedig, amikor a veseműködés romlására vagy (további) rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén), szükség szerint gyakrabban kell ellenőrizni.

A vesefunkció (ml/percben mért CrCl) becslésére a Cockcroft-Gault módszert használják.

### A kezelés időtartama

A dabigatrán-etexilát kezelés időtartamát SPAF, MVT és PE esetén a 2. táblázat ismerteti.

#### **2. táblázat: A kezelés időtartama SPAF, MVT/PE esetén**

| Javallat | A kezelés időtartama                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPAF     | A kezelést hosszú távon folytatni kell.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| MVT/PE   | A kezelés időtartamát egyénileg, a kezelés előnyeinek és a vérzés kockázatának gondos értékelését követően kell meghatározni (lásd 4.4 pont).<br><br>A rövid időtartamú terápiának (legalább 3 hónap) az átmeneti rizikófaktorokon (pl. műtét a közelmúltban, trauma, immobilizáció), míg a hosszútávú kezelésnek a folyamatosan fennálló kockázati tényezőkhöz vagy idiopátiás MVT-n, illetve PE-n kell alapulnia. |

### Kihagyott dózis

A dabigatrán-etexilát kimaradt adagja még bevehető legkésőbb 6 órával a következő esedékes adag előtt. A következő esedékes adag előtti 6 órán belül a kihagyott dózist ki kell hagyni.

Nem szabad kétszeres adagot bevenni az egyes kihagyott adagok pótlására.

### A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknek gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat (lásd 4.8. pont).

### Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin antagonistákra (KVA):

A KVA adagolásának elkezdését a következők szerint a CrCl alapján kell időzíteni:

- $\text{CrCl} \geq 50$  ml/perc, a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.
- $\text{CrCl} \geq 30 - < 50$  ml/perc, a KVA adagolását 2 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell értelmezni.

KVA-ról dabigatrán-etexilátra:

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása akkor kezdhető el, ha az  $\text{INR} < 2,0$ .

### Cardioversio (SPAF)

A betegek a cardioversio alatt folytathatják a dabigatrán-etexilát szedését.

### Katéteres ablatio pitvarfibrilláció esetén (SPAF)

Végezhető katéteres ablatio napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát kezelésben részesülő betegeknél. Nincs szükség a dabigatrán-etexilát kezelés megszakítására (lásd 5.1 pont).

### Perkután koronáriaintervenció (PCI) stent alkalmazásával (SPAF)

A nem valvularis pitvarfibrilláló betegek esetén, akiken stent alkalmazásával végeztek PCI-t, a haemostasis elérése után, a dabigatrán-etexilát más trombocita-aggregáció gátlókkal együtt is alkalmazható (lásd 5.1 pont).

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

E betegpopulációt érintő dózismódosításokat lásd fent az 1. táblázatban.

#### *Fokozott vérzési kockázatú betegek*

A fokozott vérzési kockázatú betegeket (lásd 4.4, 4.5, 5.1 és 5.2 pont) klinikailag szorosan kell monitorozni (keresni kell a vérzés vagy anaemia jeleit). A dózis módosítását az orvos dönti el a potenciális előnyök és a kockázatok betegenként egyénileg történő mérlegelése után (lásd 2. táblázat fent). Az alvadási vizsgálat (lásd 4.4) segíthet azonosítani a túlzott dabigatrán-expozíció miatt fokozott vérzési kockázatú betegeket. Ha túlzott dabigatrán-expozíciót mutatnak ki nagy vérzési kockázatú betegnél, 220 mg-os csökkentett napi dózis adása javasolt napi kétszer egy darab 110 mg-os kapszula formájában. Klinikailag jelentős vérzés jelentkezése esetén a kezelést meg kell szakítani.

Gastritis, oesophagitis vagy gastrooesophagealis reflux esetén a gastrointestinalis vérzés fokozott kockázata miatt csökkentett dózis alkalmazása javasolt (lásd 1. táblázat fent és 4.4 pont).

#### *Vesekárosodás*

A dabigatrán-etexilát kezelés a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (30 ml/perc alatti kreatinin-clearance (CrCl)) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A dózis módosítása enyhe fokú (CrCl 50- ≤ 80 ml/perc) vesekárosodásban nem szükséges. Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl 30-50 ml/perc) szenvedő betegek ajánlott dabigatrán-etexilát dózisa szintén 300 mg (naponta kétszer egy darab 150 mg-os kapszula formájában). Mindazonáltal a magas vérzési kockázatú betegeknél a dabigatrán-etexilát napi dózisának 220 mg-ra (kétszer egy darab 110 mg-os kapszula formájában) való csökkentése is megfontolandó (lásd 4.4 és 5.2 pont). A vesekárosodásban szenvedő betegek szoros klinikai megfigyelése javasolt.

#### *A dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása gyenge és közepesen erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal, pl. amiodaronnal, kinidinnel vagy verapamillal*

A dózis módosítása nem szükséges amiodaronnal vagy kinidinnel történő együttes alkalmazáskor (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

Dóziscsökkentés javasolt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg verapamilt is kapnak (lásd 1. táblázat fent, valamint 4.4 és 4.5 pont). Ebben az esetben a dabigatrán-etexilátot és a verapamilt egyszerre kell bevenni.

#### *Testtömeg*

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont), de az 50 kg alatti testtömegű betegeknél szoros klinikai követés javasolt (lásd 4.4 pont).

#### *Nem*

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A dabigatrán-etexilátnak gyermekeknél és serdülőknél „a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeken” javallat esetén nincs releváns alkalmazása.

#### **VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél**

VTE kezelésekor gyermekeknél és serdülőknél a kezelést legalább 5 napos parenterális antikoaguláns kezelést követően kell megkezdeni. A VTE kiújulásának megelőzése érdekében végzett kezelést a korábbi kezelés folytatásaként kell alkalmazni.

**A dabigatrán-etexilát kapszulát naponta kétszer kell bevenni,** egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.

A dabigatrán-etexilát kapszula javasolt dózisa a beteg testtömegétől és életkorától függ, amint azt a 3. táblázat mutatja. A dózist a kezelés előrehaladtával testtömeg és életkor szerint módosítani kell.

Az adagolási táblázatban fel nem sorolt testtömeg- és életkori kombinációkra nem adható adagolási javaslat.

#### **3. táblázat. A táblázatban a dabigatrán-etexilát egyszeri és teljes napi adagjai vannak feltüntetve, milligramm (mg) értékben meghatározva, a beteg kilogrammban megadott testtömege (kg) és évben megadott életkora alapján**

| Testtömeg- és életkori kombinációk |              | Egyszeri adag mg-ban | Teljes napi adag mg-ban |
|------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------------|
| Testtömeg (kg)                     | Életkor (év) |                      |                         |
| 11 – < 13                          | 8 – < 9      | 75                   | 150                     |
| 13 – < 16                          | 8 – < 11     | 110                  | 220                     |
| 16 – < 21                          | 8 – < 14     | 110                  | 220                     |
| 21 – < 26                          | 8 – < 16     | 150                  | 300                     |
| 26 – < 31                          | 8 – < 18     | 150                  | 300                     |
| 31 – < 41                          | 8 – < 18     | 185                  | 370                     |
| 41 – < 51                          | 8 – < 18     | 220                  | 440                     |
| 51 – < 61                          | 8 – < 18     | 260                  | 520                     |
| 61 – < 71                          | 8 – < 18     | 300                  | 600                     |
| 71 – < 81                          | 8 – < 18     | 300                  | 600                     |
| > 81                               | 10 – < 18    | 300                  | 600                     |

Egyszeri adagok, amelyek esetén több kapszula kombinálása szükséges:

300 mg: két 150 mg-os kapszula, vagy  
négy 75 mg-os kapszula  
260 mg: egy 110 mg-os plusz egy 150 mg-os kapszula, vagy  
egy 110 mg-os plusz két 75 mg-os kapszula  
220 mg: két 110 mg-os kapszula  
185 mg: egy 75 mg-os plusz egy 110 mg-os kapszula  
150 mg: egy 150 mg-os kapszula, vagy  
két 75 mg-os kapszula

#### **A vesefunkció ellenőrzése a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során**

A kezelés megkezdése előtt a becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR) a Schwartz-formula segítségével kell meghatározni (a kreatininszint meghatározásához használt módszer a helyi laborral egyeztetendő).

A dabigatrán-etexilát kezelés az  $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/perc/1,73m}^2$  értékkel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az  $\text{eGFR} \geq 50 \text{ ml/perc/1,73m}^2$  értékkel rendelkező betegeket a 3. táblázat szerinti adaggal kell kezelni.

A kezelés alatt bizonyos klinikai helyzetekben fel kell mérni a vesefunkciót, amikor a vesefunkció romlását lehet sejteni (pl. hypovolemia, dehidráció, valamint bizonyos együttesen alkalmazott gyógyszerek stb.).

#### A kezelés időtartama

A kezelés időtartamát az előny/kockázat arány mérlegelése után személyre kell szabni.

#### Elfelejtett dózis

A dabigatrán-etexilát kimaradt adagja még bevehető legkésőbb 6 órával a következő esedékes adag előtt. A következő esedékes adag előtti 6 órán belül az elfelejtett dózist ki kell hagyni. Soha nem szabad kétszeres adagot bevenni az elfelejtett egyszeri adag pótlására.

#### A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknél vagy gondozóiknál gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell a kezelőorvost (lásd 4.8 pont).

#### Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag dabigatrán-etexilát után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin antagonistákra (KVA):

A betegeknél a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell értelmezni.

KVA-ról dabigatrán-etexilátra:

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása akkor kezdhető el, ha az  $\text{INR} < 2,0$ .

#### Az alkalmazás módja

A gyógyszer szájon át történő alkalmazásra való.

A kapszulák étkezés közben, vagy étkezések közötti időben egyaránt bevehetőek. A kapszulákat egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell bevenni.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne nyissák ki a kapszulát, mivel ez fokozhatja a vérzés veszélyét (lásd 5.2 és 6.6 pont).



### 4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Súlyos fokú vesekárosodás ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/perc}$ ) felnőtt betegeknél
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/perc/1,73m}^2$  gyermekeknél és serdülőknél
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés
- A vérzés megnövekedett kockázatával járónak ítélt sérülések vagy egyéb állapotok. Ezek közé tartozhat a fennálló vagy közelmúltbeli gastrointestinalis fekélybetegség, nagy vérzésveszéllyel járó rosszindulatú daganat, közelmúltbeli agy- vagy gerincvelő-sérülés, közelmúltbeli agy-, gerinc- vagy szemműtét, közelmúltbeli intracranialis vérzés, ismert vagy feltételezett nyelőcső varixok, arteriovenosus malformációk, ér-aneurysmák vagy jelentős intraspinalis vagy intracerebrális ér-rendellenességek
- Más antikoagulánsal, pl. nem frakcionált heparinnal (UFH), alacsony molekulatömegű heparinokkal (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin-származékokkal (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsokkal (warfarin, rivaroxabán, apixabán, stb.) történő egyidejű kezelés, kivéve bizonyos speciális eseteket. Ezek lehetnek az antikoaguláns terápia átállítás időszakai (lásd 4.2 pont), amikor az UFH-t a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához szükséges dózisban adják vagy amikor az UFH adása szükséges katéteres ablatio alatt pitvarfibrilláció esetén (lásd 4.5 pont)
- Májkárosodás vagy májbetegség, aminek hatása lehet a túlélésre
- Egyidejű kezelés a következő erős P-gp inhibitorokkal: szisztémás ketokonazzal, ciklosporinnal, itraconazzal, dronedaronnal vagy fix dózisú kombinációban alkalmazott glekaprevirral/pibrentasvirral (lásd 4.5 pont)
- Antikoaguláns kezelést igénylő műbillentyű beültetés (lásd 5.1 pont)

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Vérzésveszély

A dabigatrán-etexilátot óvatosan kell alkalmazni olyan állapotokban, amelyek fokozott vérzésveszéllyel járnak, vagy azokban az esetekben, amikor az egyidejű gyógyszerelés a thrombocytáaggregáció gátlásával befolyásolja a haemostasist.

A vérzés bárhol jelentkezhet. A haemoglobinszint és/vagy a haematocrit-érték tisztázatlan csökkenése vagy vérnyomásesés esetén vérzésforrást kell keresni.

Felnőtt betegeknél az életveszélyes vagy nem kontrollálható vérzések esetén, amikor a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztésére van szükség, specifikus antagonistá szer (idarucizumab) áll rendelkezésre.

Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél.

A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására. Felnőtt betegeknél további választható lehetőségek a friss teljes vér vagy a friss fagyasztott plazma, az alvadási faktor koncentrátum (aktivált vagy nem aktivált), a rekombináns VIIa faktor vagy a thrombocyta-koncentrátum (lásd még 4.9 pont).

Klinikai vizsgálatokban a dabigatrán-etexilát esetén nagyobb arányban észleltek jelentős gastrointestinalis (GI) vérzést időseknél ( $\geq 75$  év), a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát esetében. További kockázati tényezők (lásd 4. táblázat) többek között a thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidoogrel és az acetilszalicilsav (ASA) vagy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) egyidejű alkalmazása, valamint az oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux fennállása.

### Kockázati tényezők

A 4. táblázat összefoglalja a vérzésveszélyt fokozó tényezőket.

#### **4. táblázat. A vérzésveszélyt fokozó tényezők**

|                                                          | Kockázati tényező                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmakodinámiás és kinetikai tényezők                    | 75 év vagy afeletti életkor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| A dabigatrán plazmaszintjét emelő tényezők               | <u>Jelentős:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Felnőtt betegeknél közepesen súlyos fokú vesekárosodás (30-50 ml/perc CrCl)</li><li>Erős P-gp inhibitorok (lásd 4.3 és 4.5 pont)</li><li>Egyidejű gyógyszerelés gyenge és közepesen erős P-gp inhibitorokkal (pl. amiodaron, verapamil, kinidin és tikagrelor, lásd 4.5 pont)</li></ul> <u>Kisebb:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Alacsony testtömeg (&lt; 50 kg) felnőtt betegeknél</li></ul> |
| Farmakodinámiás interakciók (lásd 4.5 pont)              | <ul style="list-style-type: none"><li>ASA és egyéb thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidoogrel</li><li>NSAID-ok</li><li>SSRI-k vagy SNRI-k</li><li>Egyéb, a haemostasist rontó gyógyszerek</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                             |
| Speciális vérzésveszéllyel járó betegségek/beavatkozások | <ul style="list-style-type: none"><li>Veleszületett vagy szerzett véralvadási zavarok</li><li>Thrombocytopenia vagy funkcionális thrombocyta károsodás</li><li>Közelmúltban végzett biopszia vagy jelentős trauma</li><li>Bakteriális endocarditis</li><li>Oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux</li></ul>                                                                                                                                     |

50 kilogrammnál kisebb testtömegű felnőtt betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

A dabigatrán-etexilát és P-gp inhibitorok együttes alkalmazását nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél, azonban fokozódhat a vérzés kockázata (lásd 4.5 pont).

### Óvintézkedések és a vérzésveszély kezelése

A vérzéses szövődmények kezelését lásd még a 4.9 pontban.

#### Előny/kockázat arány mérlegelése

Olyan károsodások, állapotok, eljárások és/vagy gyógyszeres kezelés (pl. NSAID-ok, thrombocytaaggregáció-gátlók, SSRI-k és SNRI-k, lásd 4.5 pont) esetén, amelyek jelentős mértékben fokozzák a major vérzés veszélyét, az előny-kockázat arány gondos elemzésére van szükség. A dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha az előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

A kockázati tényezőkkel rendelkező gyermek és serdülőkorú betegekre – beleértve az aktív meningitisben, encephalitisben és intracranialis abscessusban szenvedő betegeket (lásd 5.1 pont) – korlátozott klinikai adatok érhetők el. Ezeknek a betegeknél a dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha a várt előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

### *Szoros klinikai megfigyelés*

A vérzés vagy anaemia jeleinek szoros megfigyelése javasolt a teljes kezelési időszakban, különösen a kockázati tényezők együttes fennállása esetén (lásd a fenti 4. táblázat). Fokozott figyelem szükséges a dabigatrán-etexilát, illetve a verapamil, az amiodaron, a kinidin vagy a klaritromicin (P-gp inhibitorok) egyidejű alkalmazásakor, különösen vérzés esetén, elsősorban vesekárosodásban szenvedő betegekben (lásd 4.5 pont).

A vérzés jeleinek szoros megfigyelése javasolt az NSAID-okkal egyidejűleg kezelt betegek esetében (lásd 4.5 pont).

### *A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása*

Akut veseelégtelenség fellépése esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani (lásd 4.3 pont).

Súlyos vérzés jelentkezése esetén a kezelést le kell állítani, meg kell keresni a vérzés forrását, és megfontolandó egy specifikus antidótum (idarucizumab) használata felnőtt betegeknél. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

### *Protonpumpa-inhibitorok használata*

A gastrointestinalis vérzés megelőzésére mérlegelhető egy protonpumpa-inhibitor (PPI) adása. Gyermekeknél és serdülőknél a protonpumpa-inhibitorokra vonatkozó helyi javallatokat kell követni.

### *Laboratóriumi koagulációs paraméterek*

Noha a gyógyszer általánosságban nem teszi szükségessé a rutinszerű antikoaguláns monitorozást, a további kockázati tényezők jelenléte esetén a dabigatránnal összefüggő alvadásgátlás mérése segíthet meghatározni a túlzott dabigatrán-expozíciót.

Hasznos információval szolgálhat a hígított thrombin idő dTT (hTI), az ekarin alvadási idő (ECT) és az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), de az eredményeket körültekintéssel kell értékelni a vizsgálatok közötti variabilitás miatt (lásd 5.1 pont).

A nemzetközi normalizált arány (INR) mérése a dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél nem megbízható, és fals pozitív INR emelkedésről számoltak be. Ezért INR vizsgálatot nem szabad végezni.

Az 5. táblázat a véralvadási vizsgálatoknak azokat a mélyponti küszöbértékeit mutatja felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek. A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó küszöbértékek nem ismertek (lásd 5.1 pont).

## **5. táblázat. A véralvadási vizsgálatok mélyponti küszöbértékei felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek**

| Vizsgálat (mélyponti érték)                    | Indikáció          |
|------------------------------------------------|--------------------|
|                                                | SPAF és MVT/PE     |
| dTT [ng/ml]                                    | > 200              |
| ECT [a normálérték felső határának x-szerese]  | > 3                |
| aPTT [a normálérték felső határának x-szerese] | > 2                |
| INR                                            | Nem szabad végezni |

### Fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

A fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása mérlegelhető az akut ischaemiás stroke kezelésére, ha a beteg dTT-, ECT- (Ecarin Clotting Time, ekarin alvadási idő) vagy PTT-értéke nem haladja meg a helyi referencia tartomány szerinti normál érték felső határát (upper limit of normal, ULN).

### Műtét és beavatkozások

Dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél műtét vagy invazív beavatkozás esetén fokozott a vérzésveszély. Ezért a műtėti beavatkozás a dabigatrán-etexilát ideiglenes leállítását teheti szükségessé.

A betegek a cardioversio alatt folytathatják a dabigatrán-etexilát szedését. Nincs szükség a dabigatrán-etexilát kezelés (napi kétszer 150 mg) megszakítására a pitvarfibrilláció miatt katéteres ablatióban részesülő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Óvatosság szükséges, és az alvadásgátló hatás ellenőrzése elengedhetetlen, ha a kezelést intervenció miatt ideiglenesen leállítják. A dabigatrán clearance-e veseelégtelenségben szenvedő betegeknél megnyúlhat (lásd 5.2 pont). Ezt minden beavatkozás előtt figyelembe kell venni. Ilyen esetben véralvadási vizsgálat (lásd 4.4 és 5.1 pont) segíthet eldönteni, hogy a haemostasis még károsodott-e.

#### Akut műtét vagy sürgős beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. Ha az antikoaguláns hatás gyors felfüggesztésére van szükség, rendelkezésre áll a dabigatrán specifikus antagonistája szere (idarucizumab) a felnőtt betegek számára. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél.

A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

A dabigatrán kezelés felfüggesztése a betegeket az alaptergységük miatti thrombotikus kockázatnak teszi ki. A dabigatrán-etexilát kezelés az idarucizumab adása után 24 órával újra elkezdhető, ha a beteg klinikailag stabil állapotban van, és a megfelelő haemostasis kialakult.

#### Szubakut műtét/beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. A műtétet/beavatkozást lehetőség szerint az utolsó dózis után legalább 12 óráig halasztani kell. Ha a műtét nem halasztható, fokozott vérzésveszélyre lehet számítani. A vérzésveszélyt és a beavatkozás sürgősségét mérlegelni kell egymással szemben.

#### Elektív műtét

Ha lehetséges, a dabigatrán-etexilátot az invazív vagy műtėti beavatkozás előtt legalább 24 órával le kell állítani. Nagyobb vérzésveszély vagy nagy műtét esetén, amikor teljes haemostasisra lehet szükség, mérlegelni lehet a dabigatrán-etexilát 2-4 nappal a műtét előtt történő leállítását.

A 6. táblázat összefoglalja az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításra vonatkozó szabályokat felnőtt betegeknél.

#### **6. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításra vonatkozó szabályok felnőtt betegeknél**

| Vesefunkció<br>(CrCl ml/perc) | Becsült felezési<br>idő<br>(óra) | A dabigatrán-etexilátot elektív műtét előtt le kell állítani |                              |
|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                               |                                  | Nagy vérzési kockázat vagy<br>nagy műtét                     | Átlagos kockázat             |
| ≥ 80                          | ~ 13                             | 2 nappal előtte                                              | 24 órával előtte             |
| ≥ 50 - < 80                   | ~ 15                             | 2-3 nappal előtte                                            | 1-2 nappal előtte            |
| ≥ 30 - < 50                   | ~ 18                             | 4 nappal előtte                                              | 2-3 nappal előtte (> 48 óra) |

Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályokat gyermeknél és serdülőknél a 7. táblázat foglalja össze.

**7. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályok gyermeknél és serdülőknél**

| Vesefunkció<br>(eGFR ml/perc/1,73 m <sup>2</sup> értékben) | Dabigatrán leállítása elektív műtét előtt          |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| > 80                                                       | 24 órával előtte                                   |
| 50–80                                                      | 2 nappal előtte                                    |
| < 50                                                       | Nem vizsgálták ezeket a betegeket (lásd 4.3 pont). |

Spinalis anaesthesia /epiduralis anaesthesia /lumbalpunkció

Az olyan beavatkozások esetén, mint a spinalis anaesthesia, a haemostasis rendszer teljes működésére szükség lehet.

A spinalis vagy epiduralis haematoma veszélye fokozott lehet traumás vagy ismételt punctio, valamint epiduralis kanülök tartós alkalmazása esetén. A kanül eltávolítása után legalább 2 órának kell eltelnie a dabigatrán-etexilát első dózisának a beadásáig. Ezeknél a betegeknél gyakran kell ellenőrizni a spinalis vagy epiduralis haematoma neurológiai jeleit és tüneteit.

Posztoperatív időszak

Invazív eljárást vagy sebészi beavatkozást követően a dabigatrán-etexilát kezelést olyan hamar kell folytatni/újrakezdeni, amennyire a klinikai helyzet megengedi, illetve amikor az adekvát haemostasis kialakult.

Óvatosan kell kezelni a vérzésveszélynek vagy túlzott expozíciónak kitett (nevezetesen vesekárosodásban szenvedő) (lásd még 4. táblázat) betegeket (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Nagy műtéti mortalitási kockázatú és thromboemboliás eseményre hajlamosító intrinszc rizikófaktorral rendelkező betegek

Ezen betegekre vonatkozóan a dabigatrán-etexilát hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok korlátozottak, ezért csak óvatosan kezelhetők.

Májkárosodás

A fő vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a májenzimértékei a normál érték felső határának (ULN) kétszeresét meghaladták. Ebben a beteg alcsoportban nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálati tapasztalat, ezért a dabigatrán-etexilát alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt. Kontraindikációt jelent bármilyen májkárosodás vagy májbetegség, aminek várhatóan hatása lehet a túlélésre (lásd 4.3 pont).

Interakció a P-gp induktorokkal

A P-gp induktorok egyidejű adása várhatóan csökkenti a dabigatrán plazmakoncentrációit, ezért együttadásukat kerülni kell (lásd 4.5 és 5.2 pont).

## Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük a dabigatrán-etexilát, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen azon betegeknél, akik mindhárom antifoszfolipid vizsgálatra pozitívnak bizonyultak (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) a DOAC-terápia az ismételt thrombotikus események magasabb gyakoriságával társulhat összehasonlítva a K-vitamin antagonistá kezeléssel.

## Myocardialis infarctus (MI)

A III. fázisú RE-LY vizsgálatban (SPAF, lásd 5.1 pont) az MI éves abszolút aránya 0,82% volt a napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilátot, 0,81% a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilátot és 0,64% a warfarint kapó betegeknél, ami a dabigatrán 29 ill. 27%-os relatív kockázatnövekedését jelenti a warfarinhoz képest. A kezeléstől függetlenül a MI legmagasabb abszolút kockázatát találták a következő alcsoportokban, hasonló relatív kockázattal: korábban MI-on átesett betegek, 65 év feletti, diabeteses vagy koszorúér betegségben szenvedő betegek, 40%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakciójú betegek, és közép súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegek. Továbbá nagyobb MI kockázatot találtak az egyidejűleg ASA-t és klopido grelt vagy klopido grelt önmagában szedő betegeknél.

A három aktív kontrollos, MVT/PE III. fázisú vizsgálatban nagyobb gyakorisággal észlelték MI jelentkezését azoknál a betegeknél, akik dabigatrán-etexilátot kaptak, mint azoknál, akiket warfarinnal kezeltek: 0,4% vs. 0,2% a rövid távú RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban; és 0,8% vs. 0,1% a hosszú távú RE-MEDY vizsgálatban. A növekedés ebben a vizsgálatban statisztikailag szignifikáns volt ( $p = 0,022$ ).

A RE-SONATE vizsgálatban, amelyben a dabigatrán-etexilátot placebóval hasonlították össze, a MI gyakorisága 0,1% volt a dabigatrán-etexilátot kapó, és 0,2% a placebót kapó betegeknél.

## Aktív daganatos betegségben szenvedők (MVT/PE, VTE kezelése gyermekeknél és serdülőknél)

A hatásosságot és biztonságosságot aktív daganatos betegségben szenvedő betegek MVT/PE kezelésére nem igazolták. Aktív daganatos betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan.

## Gyermekek és serdülők

Néhány nagyon specifikus gyermek és serdülő esetében – pl. vékonybélbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség a felszívódást érintheti – meg kell fontolni egy parenterálisan alkalmazott antikoaguláns készítmény használatát.

## Segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Transzporter interakciók

A dabigatrán-etexilát az efflux transzporter P-gp szubsztátja. A P-gp inhibitorok (lásd 8. táblázat) egyidejű adása várhatóan emelkedett dabigatrán plazmakoncentrációkat eredményez.

Hacsak a leírásban nem szerepel más, a dabigatrán és erős P-gp inhibitor egyttadása esetén szoros klinikai ellenörzés (vérzés vagy anaemia jeleinek figyelése) szükséges. Egyes P-gp inhibitorok egyttadása esetén dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 4.2, 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

## 8. táblázat. Transzporter interakciók

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>P-gp inhibitorok</u>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Az egyidejű használat ellenjavallt (lásd 4.3 pont)</i>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ketokonazol                                                                     | A ketokonazol egyetlen 400 mg-os orális adagját követően 2,38-szorosára emelkedett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és 2,35-szorosára a $C_{max}$ értéke, napi egyszer 400 mg ketokonazol ismételt orális alkalmazása esetén pedig a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ 2,53-szorosára a $C_{max}$ pedig 2,49-szeresére nőtt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dronedaron                                                                      | A dabigatrán-etexilát és a dronedaron együttes adása esetén 400 mg dronedaron ismételt, napi kétszeri adagolása mellett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és $C_{max}$ értékei sorrendben kb. 2,4-szeresére, illetve 2,3-szorosára, 400 mg dronedaron egyszeri alkalmazása után pedig sorrendben kb. 2,1 -szeresére, illetve 1,9-szeresére nőttek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Itrakonazol és ciklosporin                                                      | <i>In vitro</i> vizsgálatok eredményei alapján a ketokonazolhoz hasonló hatások várhatók.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Glekaprevir / pibrentaszvir                                                     | Megállapították, hogy a dabigatrán-etexilát és a fix dózisú kombinációban alkalmazott, P-gp inhibitor glekaprevir/pibrentaszvir együttes adása esetén megnő a dabigatrán expozíciója és megnövekedhet a vérzés kockázata.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Az egyidejű használat nem javasolt</i>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Takrolimusz                                                                     | Megállapították, hogy a takrolimusz <i>in vitro</i> hasonló mértékű inhibitoros hatással van a P-gp-re, mint amit az itraconazol és a ciklosporin esetén észleltek. A dabigatrán-etexilátot klinikailag nem vizsgálták takrolimusszal együtt. Ugyanakkor egy másik P-gp szubsztráttal (everolimusz) nyert kevés klinikai adat arra utal, hogy a takrolimusszal való P-gp gátlás gyengébb, mint amit az erős P-gp inhibitorok mellett észleltek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Óvatosság szükséges az egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Verapamil                                                                       | <p>Ha a dabigatrán-etexilátot (150 mg) szájon át adagolt verapamillal adták együtt, a dabigatrán <math>C_{max}</math>- és <math>AUC</math>-értékei megnövekedtek, a változás nagysága azonban a beadás idejétől és a verapamil gyógyszerformájától függően eltérő volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).</p> <p>A dabigatrán-expozíció legnagyobb mértékű növekedését akkor figyelték meg, amikor a verapamil azonnali hatóanyagleadású gyógyszerformájának első dózisát a dabigatrán-etexilát bevétele előtt 1 órával alkalmazták (a <math>C_{max}</math> kb. 2,8-szeresére, az <math>AUC</math> kb. 2,5-szeresére növekedett). A hatás progresszíven csökkent retard gyógyszerforma alkalmazásakor (a <math>C_{max}</math> kb. 1,9-szeresére, az <math>AUC</math> kb. 1,7-szeresére nőtt), illetve a verapamil ismételt adagolásakor (a <math>C_{max}</math> kb. 1,6-szeresére, az <math>AUC</math> kb. 1,5-szeresére nőtt).</p> <p>Nem alakult ki számottevő kölcsönhatás, ha a dabigatrán-etexilát alkalmazása után 2 órával később adagolták a verapamilt (a <math>C_{max}</math> kb. 1,1-szeresére, az <math>AUC</math> kb. 1,2-szeresére növekedett). Ezt azzal magyarázzák, hogy a dabigatrán felszívódása 2 óra alatt lezajlik.</p> |
| Amiodaron                                                                       | Ha a dabigatrán-etexilátot 600 mg-os egyszeri dózisban szájon át adagolt amiodaronnal adták együtt, az amiodaron és aktív metabolitja, a DEA felszívódásának mértéke és sebessége gyakorlatilag változatlan maradt. A dabigatrán $AUC$ -je 1,6-szeresére, a $C_{max}$ értéke pedig 1,5-szeresére nőtt. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Az amiodaron hosszú felezési idejére való tekintettel a kölcsönhatás lehetősége                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                  | még az amiodaron leállítását követően több héttel is fennállhat. (lásd 4.2 és 4.4 pont).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kinidin                                                                                          | A kinidint 200 mg-os dózisban 2 óránként adták 1000 mg-os osszdózisig. A dabigatrán-etexilátot naponta kétszer adták 3 egymást követő napon, a harmadik napon kinidinnel vagy anélkül. A dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értéke 1,53-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéke pedig 1,56-szorosára nőtt a kinidin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Klaritromicin                                                                                    | Amikor egészséges önkénteseknek klaritromicint (naponta kétszer 500 mg-os adagban) adtak együtt dabigatrán-etexiláttal, 1,19-szoros $AUC$ - és 1,15-szoros $C_{max}$ -növekedést mértek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Tikagrelor                                                                                       | <p>A dabigatrán-etexilát 75 mg-os egyszeri adagját egyidejűleg alkalmazva tikagrelor 180 mg-os telítő dóziséval, a dabigatrán <math>AUC</math> 1,73-szorosára, a <math>C_{max}</math> 1,95-szorosára nőtt. A tikagrelor napi kétszer 90 mg-os dóziséval ismételt adagolását követően a dabigatrán-expozíció növekedéseként a <math>C_{max}</math> 1,56-szoros, az <math>AUC</math> 1,46-szoros lett.</p> <p>180 mg telítő dóziséval tikagrelor és 110 mg dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása (dinamikus egyensúlyi állapotban) a dabigatrán <math>AUC_{t,ss}</math> értékét 1,49-szorosára, a <math>C_{max,ss}</math> értéket 1,65-szorosára emelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest. Ha a tikagrelor 180 mg-os telítő dóziséval 2 órával a 110 mg dabigatrán-etexilát után adták (dinamikus egyensúlyi állapotban), a dabigatrán <math>AUC_{t,ss}</math> értéke kisebb mértékben, 1,27-szorosára, a <math>C_{max,ss}</math> pedig 1,23-szorosára nőtt, az önmagában adott dabigatrán-etexiláttal összehasonlítva. Ez a lépcsőzetes terápia a javasolt adagolási mód a telítő dóziséval tikagrelor terápia indításakor.</p> <p>Naponta kétszer 90 mg tikagrelor (fenntartó dózis) együttadása 110 mg dabigatrán-etexiláttal az illesztett dabigatrán <math>AUC_{t,ss}</math> értékét 1,26-szorosára, a <math>C_{max,ss}</math> értéket pedig 1,29-szorosára növelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest.</p> |
| Pozakonazol                                                                                      | A pozakonazol szintén gátolja bizonyos mértékben a P-gp-t, de ezt klinikailag nem vizsgálták. Óvatosság szükséges, ha a dabigatrán-etexilátot pozakonazzal egyidejűleg alkalmazzák.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <u><i>P-gp induktorok</i></u>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Az egyidejű alkalmazás kerülendő.                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| pl. rifampicin, közönséges orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin, vagy fenitoin | <p>Egyidejű adásuk várhatóan a dabigatrán koncentrációk csökkenését eredményezi.</p> <p>A teszt-induktor rifampicin 7 napon át napi egyszeri 600 mg dózisban alkalmazott előzetes (pre-dose) adagolása a dabigatrán csúcskoncentrációját 65,5%-kal, a teljes expozícióját pedig 67%-kal csökkentette. A rifampicin-kezelés leállítását követő 7. napon az indukáló hatás csökkent és a dabigatrán-expozíció közel a referenciaszintet érte el. A biohasznosulás további növekedését a következő 7 napon nem figyelték meg.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u><i>Proteázinhibitorok, pl. ritonavir</i></u>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Az egyidejű használat nem javasolt                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| pl. ritonavir és annak más                                                                       | Befolyásolják a P-gp-t (gátolják vagy indukálják). Ezeket nem vizsgálták és ezért egyidejű alkalmazásuk a dabigatrán-etexiláttal nem javasolt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



|                                        |                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| proteázinhibitorokkal való kombinációi |                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>P-gp szubsztrát</i>                 |                                                                                                                                                                                                                  |
| Digoxin                                | Egy 24 egészséges önkéntesen végzett vizsgálatban, melyben a dabigatrán-etexilátot digoxinnal adták együtt, nem észleltek változást a digoxin, illetve klinikailag jelentős változást a dabigatrán-expozícióban. |

### Antikoagulánsok és thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek

Nincs vagy csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a következő kezelésekre, melyek fokozhatják a vérzésveszélyt, ha a dabigatrán-etexiláttal egyidejűleg alkalmazzák őket: antikoagulánsok, pl. nem frakcionált heparin (UFH), alacsony molekulatömegű heparinok (LMWH) és heparin származékok (fondaparinux, dezirudin), thrombolyticus gyógyszerek és K-vitamin antagonisták, rivaroxabán vagy egyéb orális antikoagulánsok (lásd 4.3 pont) és thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek mint pl. GPIIb/IIIa receptor antagonisták, tiklopidin, praszugrél, tikagrelor, dextrán és szulfipirazon (lásd 4.4 pont).

A III. fázisú RE-LY vizsgálatban gyűjtött adatokból (lásd 5.1 pont) azt figyelték meg, hogy mind a dabigatrán-etexilát, mind a warfarin más orális vagy parenterális antikoagulánsokkal történő együttadása, melyre többnyire egyik antikoagulánsról a másikra történő átállítással kapcsolatban került sor, körülbelül 2,5-szeresére növelte a major vérzések kockázatát (lásd 4.3 pont). Továbbá mind a dabigatrán-etexilát, mind a warfarin véralvadásgátlókkal (ASA vagy klopido-grel) történő egyidejű adása körülbelül megkétszerezte a major vérzések arányát (lásd 4.4 pont).

Az UFH a szükséges dózisban adható a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához vagy pitvarfibrilláció esetén katéteres ablatio alatt (lásd 4.3 pont).

### **9. táblázat. Interakciók antikoagulánsokkal és thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerekkel**

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NSAID-ok     | Kimutatták, hogy a rövid távú fájdalomcsillapítás céljára adott NSAID-ok nem fokozzák a vérzésveszélyt, ha dabigatrán-etexiláttal adják együtt. A RE-LY vizsgálatban megfigyelhető krónikus NSAID-szedés a vérzés veszélyét körülbelül 50%-kal növeli dabigatrán-etexilát és warfarin esetében is.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Klopido-grel | Fiatal egészséges önkéntes férfiakon végzett vizsgálatok szerint a dabigatrán-etexilát és a klopido-grel együttadása nem nyújtotta tovább a kapilláris vérzési időt a klopido-grel monoterápiához viszonyítva. Ezenkívül a dabigatrán $AUC_{\tau,ss}$ - és $C_{max,ss}$ -értéke, valamint a dabigatrán hatását vizsgáló alvadási vizsgálatok, illetve a klopido-grel hatását mutató thrombocytaaggregáció-gátlás lényegében változatlan maradt a kombinált kezelés és a megfelelő monoterápiák összehasonlítása során. 300 mg vagy 600 mg klopido-grel telítő dózis esetén a dabigatrán $AUC_{\tau,ss}$ - és $C_{max,s}$ -értéke körülbelül 30-40%-kal nőtt (lásd 4.4 pont).                                                                                                               |
| ASA          | Az ASA és napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát együttadása bármilyen vérzés veszélyét 12%-ról 18%-ra növelheti 81 mg, és 24%-ra 325 mg ASA esetében (lásd 4.4 pont).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| LMWH         | Az LMWH-k (például enoxaparin) és a dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazását külön nem vizsgálták. Három napon keresztül, naponta egyszer sc. adott 40 mg enoxaparinról történő átállítás után, az enoxaparin utolsó dózisa után 24 órával a dabigatrán-expozíció kicsivel alacsonyabb volt, mint önmagában adott dabigatrán-etexilát (egyszeri 220 mg-os dózis) után. Magasabb anti-FXa/FIIa aktivitást figyeltek meg dabigatrán-etexilát adása után enoxaparin-előkezelést követően az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz viszonyítva. A feltételezések szerint ez az enoxaparin megmaradó hatásának következménye, és klinikailag nem tekintik relevánsnak. Más, dabigatránnal kapcsolatos antikoaguláns vizsgálatok nem változtak meg lényegesen enoxaparin előkezelést követően. |

## Egyéb interakciók

### **10. táblázat. Egyéb interakciók**

|                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI-k) vagy szelektív szerotonin noradrenalin visszavétel gátlók (SNRI-k)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| SSRI-k, SNRI-k                                                                                                             | Az SSRI-k és az SNRI-k a RE-LY valamennyi kezelési csoportjában növelték a vérzés kockázatát.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>A gyomor pH-t befolyásoló egyéb gyógyszerek</i>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Pantoprazol                                                                                                                | Ha a dabigatrán-etexilátot pantoprazollal adták együtt, a dabigatrán AUC értékének kb. 30%-os csökkenését figyelték meg. Klinikai vizsgálatokban pantoprazolt és egyéb protonpumpa-inhibitorokat (PPI) adtak együtt dabigatrán-etexiláttal: a párhuzamos PPI-kezelés során a dabigatrán-etexilát hatásosságát csökkentő hatást nem figyeltek meg. |
| Ranitidin                                                                                                                  | A ranitidin dabigatrán-etexiláttal történő együttadásának nem volt klinikailag jelentős hatása a dabigatrán felszívódásának mértékére.                                                                                                                                                                                                            |

### A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán metabolikus profiljával kapcsolatos interakciók

A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán nem metabolizálódik a citokróm P450 rendszeren keresztül, és *in vitro* nincs hatásuk az emberi citokróm P450 enzimekre. Ezért az ezzel összefüggő gyógyszerkölsönhatások a dabigatránnal nem várhatók.

### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek kerülniük kell a teherbe esést a dabigatrán-etexilát kezelés alatt.

### Terhesség

A dabigatrán-etexilát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A dabigatrán-etexilátot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

### Szoptatás

A dabigatrán szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásaira vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A dabigatrán-etexilát kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán vizsgálati adatok.

Állatkísérletekben a nőstények termékenységére kifejtett hatást figyelték meg az implantáció csökkenése és a pre-implantációs veszteség növekedése formájában 70 mg/kg dózis esetén (ez 5-ször

nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél). Más, a nőstények termékenységére kifejtett hatást nem figyeltek meg. A hímek termékenységére kifejtett hatást nem találtak. Anyai toxikus dózisok esetén (ami 5-10-szer nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél), a foetalis testtömeg és az embryofoetalis életképesség csökkenését, valamint a foetalis variációk növekedését figyelték meg patkányoknál és nyulaknál. A pre- és post-natalis vizsgálatban a foetalis mortalitás növekedését észlelték az anyaállatokra toxikus dózisok esetén (a dózis olyan plazma-expozíciós szintnek felel meg, ami 4-szer nagyobb volt, mint amit a betegeknél megfigyeltek).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A dabigatrán-etexilát nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A dabigatrán-etexilátot összesen körülbelül 64 000 betegen végzett klinikai vizsgálatokban értékelték; közülük körülbelül 35 000 beteg kapott dabigatrán-etexilátot.

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója miatt kezelt pitvarfibrilláló betegek összesen 22%-a (tartós kezelés legfeljebb 3 évig), az MVT/PE miatt kezelt betegek 14%-a, valamint az MVT/PE prevenció miatt kezelt betegek 15%-a észlelt mellékhatásokat.

A leggyakrabban jelentett esemény a vérzés volt, ezt a pitvarfibrillációban szenvedő, stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésére kezelt összes beteg körülbelül 16,6%-ánál, és az MVT/PE miatt hosszú távon kezelt felnőtt betegek 14,4%-ánál észlelték. Továbbá vérzés az MVT/PE prevenció RE-MEDY vizsgálat (felnőtt) betegeinek 19,4%-ánál és az MVT/PE prevenció RE-SONATE vizsgálat (felnőtt) betegeinek 10,5%-ánál jelentkezett.

Mivel a három indikációban kezelt betegpopuláció nem összehasonlítható, és a vérzéses események számos szervrendszert érintettek, a jelentős illetve bármilyen vérzések összesített leírása indikáció szerint megadva alább, a 12-15. táblázatokban található.

Bár a klinikai vizsgálatokban alacsony gyakoriságot mutattak, mégis előfordulhatnak jelentős vagy súlyos vérzések, amelyek lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 11. táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja, amelyeket a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és szisztémás embolizáció prevenciója, valamint az MVT/PE kezelése és MVT/PE prevenciója indikációban végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követően észleltek. A mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerinti felosztásban, a következő gyakorisági kategóriák szerint ismertetjük: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

## 11. táblázat. Mellékhatások

|                                                                        | Gyakoriság                                                                                      |                                       |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Szervrendszeri kategória/<br>Preferált kifejezés                       | Stroke és a szisztémás<br>embolizáció megelőzése<br>pitvarfibrillációban<br>szenvedő betegeknél | MVT/PE kezelés és<br>MVT/PE megelőzés |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>         |                                                                                                 |                                       |
| Anaemia                                                                | Gyakori                                                                                         | Nem gyakori                           |
| Csökkent haemoglobinszint                                              | Nem gyakori                                                                                     | Nem ismert                            |
| Thrombocytopenia                                                       | Nem gyakori                                                                                     | Ritka                                 |
| Csökkent haematocrit                                                   | Ritka                                                                                           | Nem ismert                            |
| Neutropenia                                                            | Nem ismert                                                                                      | Nem ismert                            |
| Agranulocytosis                                                        | Nem ismert                                                                                      | Nem ismert                            |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>                            |                                                                                                 |                                       |
| Gyógyszer-túlérzékenység                                               | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| Bőrkíütés                                                              | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| Viszketés                                                              | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| Anafilaxiás reakció                                                    | Ritka                                                                                           | Ritka                                 |
| Angiooedema                                                            | Ritka                                                                                           | Ritka                                 |
| Csalánkiütés                                                           | Ritka                                                                                           | Ritka                                 |
| Hörgögörcs                                                             | Nem ismert                                                                                      | Nem ismert                            |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                             |                                                                                                 |                                       |
| Koponyaűri vérzés                                                      | Nem gyakori                                                                                     | Ritka                                 |
| <b>Érbetegségek és tünetek</b>                                         |                                                                                                 |                                       |
| Haematoma                                                              | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| Vérzés                                                                 | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| <b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b> |                                                                                                 |                                       |
| Orrvérzés                                                              | Gyakori                                                                                         | Gyakori                               |
| Haemoptoe                                                              | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                          |                                                                                                 |                                       |
| Emésztőrendszeri vérzés                                                | Gyakori                                                                                         | Gyakori                               |
| Hasi fájdalom                                                          | Gyakori                                                                                         | Nem gyakori                           |
| Hasmenés                                                               | Gyakori                                                                                         | Nem gyakori                           |
| Dyspepsia                                                              | Gyakori                                                                                         | Gyakori                               |
| Hányinger                                                              | Gyakori                                                                                         | Nem gyakori                           |
| Rectalis vérzés                                                        | Nem gyakori                                                                                     | Gyakori                               |
| Aranyérvérzés                                                          | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| Gastrointestinalis fekély, a<br>nyelőcsőfekélyt is beleértve           | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| Gastrooesophagitis                                                     | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| Gastrooesophagealis<br>refluxbetegség                                  | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| Hányás                                                                 | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| Dysphagia                                                              | Nem gyakori                                                                                     | Ritka                                 |
| <b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>                          |                                                                                                 |                                       |
| Kóros májfunkció/Kóros<br>májfunkciós vizsgálati<br>eredmények         | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| Glutamát-piruvát-transzamináz<br>emelkedés                             | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |
| Glutamát-oxálacetát-<br>transzaminázemelkedés                          | Nem gyakori                                                                                     | Nem gyakori                           |

|                                                                       |            |             |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Májenzimszint-emelkedés                                               | Ritka      | Nem gyakori |
| Hyperbilirubinaemia                                                   | Ritka      | Nem ismert  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    |            |             |
| Bőrvérzés                                                             | Gyakori    | Gyakori     |
| Alopecia                                                              | Nem ismert | Nem ismert  |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |            |             |
| Haemarthros                                                           | Ritka      | Nem gyakori |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                |            |             |
| Urogenitális vérzés, a haematuria is beleértve                        | Gyakori    | Gyakori     |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              |            |             |
| Vérzés az injekció beadásának helyén                                  | Ritka      | Ritka       |
| Vérzés a kanül helyén                                                 | Ritka      | Ritka       |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények        |            |             |
| Traumás vérzés                                                        | Ritka      | Nem gyakori |
| Vérzés a bemetszés helyén                                             | Ritka      | Ritka       |

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### Vérzéses reakciók

A farmakológiai hatásmódjának köszönhetően a dabigatrán-etexilát alkalmazása együtt jár a szövetek vagy szervek rejtett vagy nyílt vérzésének kockázatával. Ennek jelei, tünetei és súlyossága (beleértve a halálos kimenetelt) függ a vérzés és/vagy az anaemia helyétől, mértékétől, illetve kiterjedésétől. Klinikai vizsgálatokban nagyobb gyakorisággal figyeltek meg nyálkahártyavérzést (pl. gastrointestinalis vagy urogenitalis vérzést) a hosszú távú dabigatrán-etexilát kezelés során, szemben a KVA-kezeléssel. Ezért a megfelelő klinikai megfigyelés mellett a haemoglobin/haematocrit mérése is fontos a rejtett vérzés megállapításában. A vérzések kockázata magasabb lehet egyes betegpopulációkban, pl. közepesen súlyos fokú vesekárosodásban és/vagy a haemostasisra hatást kifejtő egyidejű kezelésben részesülő vagy erős P-gp inhibitorokkal kezelt betegek esetében (lásd 4.4 pont, Vérzésveszély). A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás, dyspnoe, valamint tisztázatlan eredetű sokk formájában jelenhetnek meg.

Ismert vérzéses szövődményeket, pl. kompartment szindrómát, és hypoperfusio okozta akut veseelégtelenséget, valamint a hajlamosító kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél antikoaguláns terápiával összefüggő nephropathiát is jelentettek már dabigatrán-etexiláttal összefüggésben. Ezért a haemorrhagia lehetőségét mérlegelni kell antikoagulált betegek állapotának értékelésekor. Felnőtt betegeknél csillapíthatatlan vérzés esetén rendelkezésre áll a dabigatrán specifikus antagonistá szere, az idarucizumab (lásd 4.9 pont).

*A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél egy vagy több rizikótényező esetén (SPAF)*

A 12. táblázat a vérzéses eseményeket jelentős és bármilyen vérzésre lebontva mutatja a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és a szisztémás embolizáció prevencióját vizsgáló kulcsfontosságú vizsgálatban.

**12. táblázat: Vérzéses események előfordulása a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és szisztémás embolizáció prevencióját vizsgáló vizsgálatban**

|                       | Dabigatrán-etexilát<br>naponta kétszer<br>110 mg | Dabigatrán-etexilát<br>naponta kétszer<br>150 mg | Warfarin      |
|-----------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------|
| Randomizált betegszám | 6015                                             | 6076                                             | 6022          |
| Jelentős vérzés       | 347 (2,92%)                                      | 409 (3,40%)                                      | 426 (3,61%)   |
| Intracranialis vérzés | 27 (0,23%)                                       | 39 (0,32%)                                       | 90 (0,77%)    |
| GI vérzés             | 134 (1,13%)                                      | 192 (1,60%)                                      | 128 (1,09%)   |
| Fatális vérzés        | 26 (0,22%)                                       | 30 (0,25%)                                       | 42 (0,36%)    |
| Kisebb vérzés         | 1566 (13,16%)                                    | 1787 (14,85%)                                    | 1931 (16,37%) |
| Bármilyen vérzés      | 1759 (14,78%)                                    | 1997 (16,60%)                                    | 2169 (18,39%) |

A randomizáció alapján napi kétszer 110 mg vagy 150 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt az életveszélyes vérzések és intracranialis vérzés kockázata, mint a warfarin esetében [ $p < 0,05$ ]. A dabigatrán-etexilát mindkét dóziserőssége esetében statisztikailag szignifikáns mértékben kisebb volt az összes vérzés aránya is. A randomizáció alapján napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a jelentős vérzés kockázata, mint a warfarin esetében (relatív hazard [hazard ratio] 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). A randomizáció alapján napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan magasabb volt a jelentős gastrointestinalis vérzések kockázata, mint a warfarin esetében (relatív hazard [hazard ratio] 1,48 [ $p = 0,0005$ ]). Ezt a hatást elsősorban 75 éves vagy annál idősebb betegeknél észlelték. A dabigatrán klinikai haszna a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója vonatkozásában, valamint az ICH kisebb kockázata a warfarinnal összehasonlítva megmarad az egyes alcsoportok esetén is, pl. károsodott veseműködés, életkor, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer pl. thrombocytaaggregáció-gátlókkal vagy P-gp inhibitorokkal. Míg bizonyos betegcsoportokban fokozott a jelentős vérzés kockázata antikoaguláns-kezelés esetén, dabigatrán esetében a vérzésveszély többletét döntően a GI vérzés adja, ami jellemzően a dabigatrán-etexilát kezelés elkezdését követő első 3-6 hónapon belül észlelhető.

*MVT és PE kezelése, és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtteknél (MVT/PE kezelés)*

A 13. táblázat a RE-COVER és RE-COVER II, összesített kulcsfontosságú vizsgálatokban észlelt vérzéses eseményeket mutatja az MVT és PE kezelése során. Az összesített vizsgálatokban az elsődleges biztonságossági végpontok, mint major vérzés, major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő, mint a warfarin esetében (névleges alfa-érték 5%).

**13. táblázat: A RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban az MVT és PE kezelése során észlelt vérzéses események.**

|                                                        | Dabigatrán-etexilát<br>naponta kétszer<br>150 mg | Warfarin   | Relatív hazard<br>(hazard ratio) a<br>warfarinhoz képest<br>(95%-os konfidencia<br>intervallum) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A biztonságossági elemzésbe<br>bevonott betegek száma  | 2456                                             | 2462       |                                                                                                 |
| Major vérzéses esemény                                 | 24 (1,0%)                                        | 40 (1,6%)  | 0,60 (0,36, 0,99)                                                                               |
| Intracranialis vérzés                                  | 2 (0,1%)                                         | 4 (0,2%)   | 0,50 (0,09, 2,74)                                                                               |
| Major GI vérzés                                        | 10 (0,4%)                                        | 12 (0,5%)  | 0,83 (0,36, 1,93)                                                                               |
| Életet veszélyeztető<br>vérzés                         | 4 (0,2%)                                         | 6 (0,2%)   | 0,66 (0,19, 2,36)                                                                               |
| Major vérzéses esemény<br>/klinikailag releváns vérzés | 109 (4,4%)                                       | 189 (7,7%) | 0,56 (0,45, 0,71)                                                                               |

|                     |             |             |                   |
|---------------------|-------------|-------------|-------------------|
| Bármilyen vérzés    | 354 (14,4%) | 503 (20,4%) | 0,67 (0,59, 0,77) |
| Bármilyen GI vérzés | 70 (2,9%)   | 55 (2,2%)   | 1,27 (0,90, 1,82) |

A vérzéses eseményeket mindkét kezelés esetében a parenterális kezelés leállítását követően, a dabigatrán-etexilát, illetve a warfarin első bevitelétől számolták (csak *per os* kezelési periódus). Ide tartozik minden, a dabigatrán-etexilát kezelés alatt előforduló vérzéses esemény. A warfarin kezelés alatt előforduló összes vérzéses esemény bekerült az összesítésbe, kivéve azokat, amelyek a warfarin és parenterális kezelés átfedő periódusában jelentkeztek.

A 14. táblázat a kulcsfontosságú RE-MEDY, az MVT és PE prevenció vizsgálatban észlelt vérzéses eseményeket mutatja. A vérzéses események (mint a major vérzés, major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés) szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő a dabigatrán-etexilát kezelés mellett, mint a warfarin esetében (névleges alfa-érték 5%).

**14. táblázat: A RE-MEDY – MVT és PE prevenció vizsgálatban észlelt vérzéses események.**

|                                                        | Dabigatrán-etexilát<br>naponta kétszer<br>150 mg | Warfarin    | Relatív hazard<br>(hazard ratio) a<br>warfarinhoz<br>képest<br>(95%-os<br>konfidencia<br>intervallum) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kezelt betegek                                         | 1430                                             | 1426        |                                                                                                       |
| Major vérzéses esemény                                 | 13 (0,9%)                                        | 25 (1,8%)   | 0,54 (0,25, 1,16)                                                                                     |
| Intracranialis vérzés                                  | 2 (0,1 %)                                        | 4 (0,3%)    | Nem számítható*                                                                                       |
| Major GI vérzés                                        | 4 (0,3%)                                         | 8 (0,5%)    | Nem számítható*                                                                                       |
| Életet veszélyeztető<br>vérzés                         | 1 (0,1%)                                         | 3 (0,2%))   | Nem számítható*                                                                                       |
| Major vérzéses esemény<br>/klinikailag releváns vérzés | 80 (5,6%)                                        | 145 (10,2%) | 0,55 (0,41, 0,72)                                                                                     |
| Bármilyen vérzés                                       | 278 (19,4%)                                      | 373 (26,2%) | 0,71 (0,61, 0,83)                                                                                     |
| Bármilyen GI vérzés                                    | 45 (3,1%)                                        | 32 (2,2%)   | 1,39 (0,87, 2,20)                                                                                     |

\*A relatív hazard nem becsülhető meg, mert egyik csoportban/kezelésnél sem volt esemény

A 15. táblázat az MVT és PE prevencióját vizsgáló kulcsfontosságú RE-SONATE vizsgálatban észlelt vérzéses eseményeket mutatja. A major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő a dabigatrán-etexilát kezelés mellett, mint a placebo esetén (névleges alfa-érték 5%).

**15. táblázat: A RE-SONATE – MVT és PE prevenció vizsgálatban észlelt vérzéses események**

|                        | Dabigatrán-etexilát<br>naponta kétszer<br>150 mg | Placebo | Relatív hazard vs<br>placebo<br>(95%-os<br>konfidencia<br>intervallum) |
|------------------------|--------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------|
| Kezelt betegek         | 684                                              | 659     |                                                                        |
| Major vérzéses esemény | 2 (0,3%)                                         | 0       | Nem<br>számítható*                                                     |
| Intracranialis vérzés  | 0                                                | 0       | Nem<br>számítható*                                                     |
| Major GI vérzés        | 2 (0,3%)                                         | 0       | Nem<br>számítható*                                                     |

| Életet veszélyeztető vérzés                      | 0          | 0         | Nem számítható*    |
|--------------------------------------------------|------------|-----------|--------------------|
| Major vérzéses esemény /klinikai releváns vérzés | 36 (5,3%)  | 13 (2,0%) | 2,69 (1,43, 5,07)  |
| Bármilyen vérzés                                 | 72 (10,5%) | 40 (6,1%) | 1,77 (1,20, 2,61)  |
| Bármilyen GI vérzés                              | 5 (0,7%)   | 2 (0,3%)  | 2,38 (0,46, 12,27) |

\*A relatív hazard nem becsülhető meg, mert egyik kezelési csoportban sem volt esemény

### Agranulocytosis és neutropenia

Agranulocytosist és neutropeniát nagyon ritkán jelentettek a dabigatrán-etexilát engedélyezését követő alkalmazás során. Mivel a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során a mellékhatásokat meghatározatlan nagyságú populációból jelentették, nem lehetséges ezek gyakoriságát megbízhatóan értékelni. A becsült jelentési arány az agranulocytosis esetében 7 esemény/1 millió betegév, és a neutropenia esetén 5 esemény/1 millió betegév volt.

### Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél VTE kezelésében és VTE kiújulásának megelőzésében két III. fázisú vizsgálatban tanulmányozták (DIVERSITY és 1 160.108). Összesen 328 gyermekgyógyászati beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal. A betegek az életkorral és testtömeggel korrigált dózist kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformájú dabigatrán-etexilátból.

Összességében a gyermekeknél várható biztonságossági profil megegyezik a felnőttek esetén jellemzővel.

A dabigatrán-etexilátot kapó, VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekeknek és serdülőknél összesen 26%-a tapasztalt mellékhatásokat.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 16. táblázat a VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekgyógyászati betegek vizsgálataiban azonosított mellékhatásokat mutatja be. A mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerinti felosztásban, a következő gyakorisági kategóriák szerint ismertetjük: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

### **16. táblázat. Mellékhatások**

|                                                         | Gyakoriság                                                                 |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Szervrendszeri kategória/<br>Preferált kifejezés        | VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése<br>gyermekeknél és serdülőknél |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |                                                                            |
| Anaemia                                                 | Gyakori                                                                    |
| Csökkent haemoglobinszint                               | Nem gyakori                                                                |
| Thrombocytopenia                                        | Gyakori                                                                    |
| Csökkent haematocrit                                    | Nem gyakori                                                                |
| Neutropenia                                             | Nem gyakori                                                                |
| Agranulocytosis                                         | Nem ismert                                                                 |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                    |                                                                            |
| Gyógyszer-túlérzékenység                                | Nem gyakori                                                                |
| Bőrkiütés                                               | Gyakori                                                                    |
| Viszketés                                               | Nem gyakori                                                                |
| Anafilaxiás reakció                                     | Nem ismert                                                                 |



|                                                                       |             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|
| Angiooedema                                                           | Nem ismert  |
| Csalánkiütés                                                          | Gyakori     |
| Hörgőgörcs                                                            | Nem ismert  |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   |             |
| Koponyaűri vérzés                                                     | Nem gyakori |
| Érbetegségek és tünetek                                               |             |
| Haematoma                                                             | Gyakori     |
| Vérzés                                                                | Nem ismert  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       |             |
| Orrvérzés                                                             | Gyakori     |
| Haemoptoe                                                             | Nem gyakori |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                |             |
| Emésztőrendszeri vérzés                                               | Nem gyakori |
| Hasi fájdalom                                                         | Nem gyakori |
| Hasmenés                                                              | Gyakori     |
| Dyspepsia                                                             | Gyakori     |
| Hányinger                                                             | Gyakori     |
| Rectalis vérzés                                                       | Nem gyakori |
| Aranyérvérzés                                                         | Nem ismert  |
| Gastrointestinalis fekély, a nyelvcsőfekélyt is beleértve             | Nem ismert  |
| Gastrooesophagitis                                                    | Nem gyakori |
| Gastrooesophagealis refluxbetegség                                    | Gyakori     |
| Hányás                                                                | Gyakori     |
| Dysphagia                                                             | Nem gyakori |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                                |             |
| Kóros májfunkció/Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények              | Nem ismert  |
| Glutamát-piruvát-transzamináz emelkedés                               | Nem gyakori |
| Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés                            | Nem gyakori |
| Májenzimszint-emelkedés                                               | Gyakori     |
| Hyperbilirubinaemia                                                   | Nem gyakori |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    |             |
| Bőrvérzés                                                             | Nem gyakori |
| Alopecia                                                              | Gyakori     |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |             |
| Haemarthros                                                           | Nem ismert  |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                |             |
| Urogenitális vérzés, a haematuriát is beleértve                       | Nem gyakori |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              |             |
| Vérzés az injekció beadásának helyén                                  | Nem ismert  |
| Vérzés a kanül helyén                                                 | Nem ismert  |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények        |             |
| Traumás vérzés                                                        | Nem gyakori |
| Vérzés a bemetszés helyén                                             | Nem ismert  |

### Vérzéssel kapcsolatos reakciók

A két III. fázisú vizsgálatban, VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél indikációban összesen 7 beteg (2,1 %) tapasztalt egy major vérzéssel kapcsolatos eseményt, 5 beteg (1,5 %) egy klinikailag jelentős, nem major vérzéssel kapcsolatos eseményt és 75 beteg (22,9 %) egy kisebb vérzéssel kapcsolatos eseményt. A vérzéssel kapcsolatos események gyakorisága összességében magasabb volt az idősebb

korcsoportban (12 – < 18 évesek: 28,6 %), mint a fiatalabb korcsoportokban (születés – < 2 évesek: 23,3 %; 2 – < 12 évesek: 16,2 %). A major vagy súlyos vérzések lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

### **4.9 Túlادagolás**

A javasoltnál nagyobb dabigatrán-etexilát dózisok a beteget fokozott vérzésveszélynek teszik ki.

Túlادagolás gyanúja esetén alvadási vizsgálat segíthet meghatározni a vérzés kockázatát (lásd 4.4 és 5.1 pont). A kalibrált kvantitatív dTT (hTI) vizsgálat vagy ismételt dTT (hTI) mérések lehetővé teszik egy bizonyos dabigatrán-szint kialakulási idejének előjelzését (lásd 5.1 pont) abban az esetben is, ha kiegészítő beavatkozást, pl. dialízist kezdtek.

A túlzott alvadásgátlás a dabigatrán-etexilát kezelés megszakítását teheti szükségessé. Mivel a dabigatrán főleg a vesén keresztül választódik ki, fenn kell tartani a megfelelő diuresist. Mivel fehérjekötődése alacsony, a dabigatrán dializálható. Csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre e lehetőség használhatóságával kapcsolatban (lásd 5.2 pont).

#### A vérzéses szövödmények kezelése

Vérzéses szövödmény esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani, és a vérzésforrást ki kell deríteni. A klinikai szituációtól függően a gyógyszert elrendelő orvos megítélése szerint megfelelő szupportív kezelést, pl. sebészi vérzéscsillapítást és vérpótlást kell végezni.

Azokban a helyzetekben, amikor felnőtt betegeknél a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztése szükséges, specifikus antidótum (az idarucizumab) áll rendelkezésre, mely a dabigatrán farmakodinámiás hatását antagonizálja. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.4 pont).

Mérlegelni lehet alvadási faktor koncentrátum (aktivált vagy nem aktivált) vagy rekombináns VIIa faktor adását is. Van olyan kísérletes bizonyíték, ami alátámasztja ezen gyógyszerek szerepét a dabigatrán antikoaguláns hatásának felfüggesztésében. Ezek klinikai használhatóságára és az esetleges rebound thromboembolia kialakulásának kockázatára vonatkozóan csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az alvadási vizsgálatok a javasolt alvadási faktor koncentrátumok adását követően megbízhatatlanná válhatnak. Fokozott elővigyázatossággal kell eljárni ezen vizsgálatok eredményének értékelésekor. Megfontolandó a thrombocytá-koncentrátum adása thrombocytopenia, illetve hosszú hatású thrombocytá-ellenes gyógyszerek alkalmazását követően. A tüneti kezelést a kezelőorvos döntése alapján kell végezni.

Major vérzések esetén megfontolandó egy, a véralvadásban jártas szakemberrel való konzultáció, ha van ilyen az intézményben.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus gyógyszerek, direkt thrombin inhibitorok, ATC kód: B01AE07.

#### Hatásmechanizmus

A dabigatrán-etexilát egy kismolekulájú prodrug, amelynek nincs farmakológiai aktivitása. Orális alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan felszívódik és dabigatránná alakul a plazmában és a májban egy észteráz által katalizált hidrolízisen keresztül. A dabigatrán egy erős, kompetitív, reverzibilis direkt thrombin inhibitor, és a legfontosabb aktív forma a plazmában.

Mivel a thrombin (szerin proteáz) teszi lehetővé a fibrinogén fibrinné történő átalakulását az alvadási kaszkád során, annak gátlása megelőzi a thrombus kialakulását. A dabigatrán gátolja a szabad thrombint, a fibrinhez kötött thrombint és a thrombin által kiváltott trombocitaaggregációt.

#### Farmakodinámiás hatások

Az *in vivo* és *ex vivo* állatkísérletekben antithrombotikus hatást és antikoaguláns aktivitást mutattak ki a dabigatrán intravénás és a dabigatrán-etexilát orális alkalmazását követően, számos thrombosisos állatmodellben.

A II. fázisú vizsgálatok alapján egyértelmű összefüggés van a plazma dabigatrán koncentrációja és az antikoaguláns hatás mértéke között. A dabigatrán megnyújtja a thrombin időt (TT), az ECT-t és az aPTT-t.

A kalibrált kvantitatív hígított TT dTT (hTI) vizsgálattal megbecsülhető a dabigatrán plazmakoncentrációja, amit össze lehet hasonlítani a várt dabigatrán plazmakoncentrációkkal. Amikor a kalibrált hígított thrombin idő dTT (hTI) teszttel mért dabigatrán plazmakoncentráció a mennyiségi meghatározás határértékénél vagy az alatt van, megfontolandó további véralvadási próbák, pl. thrombin idő (TT), ekarin alvadási idő (ECT), aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) elvégzése.

Az ECT a direkt thrombin inhibitorok aktivitásának közvetlen mérését teszi lehetővé.

Az aPTT vizsgálat széles körben elérhető és megközelítően jelzi a dabigatránnal elért alvadásgátlás intenzitását. Az aPTT érzékenysége azonban korlátozott és nem alkalmas az antikoaguláns hatás precíz mérésére, különösen magas dabigatrán plazmakoncentrációk esetén. Jóllehet a magas aPTT-értékeket körültekintően kell értelmezni, a magas aPTT-érték azt jelzi, hogy a beteg antikoagulált állapotban van.

Általánosságban feltételezhető, hogy az antikoaguláns aktivitás ezen mérései tükrözhetik a dabigatrán-szinteket és iránymutatók lehetnek a vérzésveszély megbecslésekor, pl. a dabigatrán mélyponti koncentrációjának 90. percentilisét meghaladó értékek, vagy az aPTT-hez hasonló koagulációs vizsgálatok mélyponton mért értékei (az aPTT küszöbértékeket lásd a 4.4 pont alatt az 5. táblázatban), melyeket a fokozott vérzésveszéllyel összefüggő tényezőkként kell figyelembe venni.

*A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (SPAF)*

A dabigatrán plazma csúcs koncentrációinak egyensúlyi geometriai átlagértéke a naponta kétszer adott 150 mg dabigatrán adását követően 2 órával mérve 175 ng/ml volt, 117-275 ng/ml közötti tartománnyal (25 és 75 percentilis tartomány). A dabigatrán mélyponti koncentrációjának geometriai átlagértéke a mélyponton, reggel, az adagolási intervallum végén mérve (azaz 12 órával a 150 mg-os dabigatrán esti dózis után) átlagosan 91,0 ng/ml volt, 61,0-143 ng/ml közötti tartománnyal (25 és 75 percentilis tartomány).

Nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára adott napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát esetén

- a dabigatrán-koncentrációk 90 percentilis értéke a mélyponton mérve (10-16 órával a megelőző dózis után) 200 ng/ml volt,
- az ECT esetében a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után), a normálérték felső határának háromszorosára emelkedett érték felelt meg az ECT megnyúlás 90 percentilisét jelentő 103 másodpercnek,
- az aPTT a normálérték felső határának kétszeresére történő megnyúlása (aPTT megnyúlás körülbelül 80 másodperc), a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után) felelt meg a megfigyelt 90 percentilis értéknek.

#### Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél (MVT/PE)

MVT és PE miatt napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknél a dabigatrán adagolás után 10-16 órával, az adagolási intervallum végén mért (azaz 12 órával a 150 mg-os dabigatrán esti dózisa után) mélyponti koncentráció geometriai átlaga 59,7 ng/ml volt, a mért értékek 38,6 és 94,5 ng/ml között voltak (25 és 75 percentilis tartomány). Az MVT és PE kezelése során a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát adása esetén,

- a dabigatrán koncentrációk 90 percentilis értéke a mélyponton mérve (10-16 órával a megelőző dózis után) 146 ng/ml volt,
- az ECT esetében a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után), a normálérték felső határának 2,3-szorosára emelkedett érték felelt meg az ECT megnyúlás 90 percentilisét jelentő 74 másodpercnek,
- az aPTT a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után) mért 90 percentilis értéke 62 másodperc volt, ami a kiindulási érték 1,8-szerese.

Az MVT és PE kiújulásának prevenciója miatt napi kétszer 150 mg dabigatránnal kezelt betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Etnikai származás*

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

#### A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél

A dabigatrán-etexilát hatásosságának klinikai bizonyítéka a RE-LY vizsgálatból (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) származik, ami egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, parallel vizsgálati csoportos, kettős vak vizsgálat volt, amelyben a dabigatrán-etexilát két dózisát (110 mg és 150 mg naponta kétszer) hasonlították össze a nyílt módon adott warfarinnal olyan pitvarfibrilláló betegeknél, akiknél közepes vagy magas volt a stroke és a szisztémás embolizáció kockázata. A vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy bizonyítsa, a dabigatrán-etexilát nem rosszabb (non-inferioritás) a warfarinnál a stroke és a szisztémás embolizáció mint összetett végpont előfordulásának csökkentésében. A statisztikai szuperioritást szintén elemezték.

A RE-LY vizsgálatban összesen 18 113 beteget randomizáltak a dabigatrán-etexilát csoportba, az átlagéletkor 71,5 és az átlagos CHADS<sub>2</sub> pontszám 2,1 volt. A betegpopuláció 64%-a volt férfi, 70%-a fehér és 16%-a ázsiai. A warfarin csoportba randomizált betegek között a terápiás tartomány eléréséhez szükséges idő (time to therapeutic range [TTR] [INR 2-3]) százalékos aránya 64,4% volt (átlagos TTR 67%).

A RE-LY vizsgálat kimutatta, hogy a dabigatrán-etexilát napi kétszer 110 mg-os dózisban nem rosszabb (non-inferiority) a warfarinnál a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójában pitvarfibrilláló betegeken, és alkalmazása csökkent ICH, összvérzés és jelentős vérzés kockázattal jár.

A napi kétszer 150 mg-os dózis szignifikáns mértékben csökkenti az ischaemiás és vérzéses stroke, érederetű halál, ICH és összes vérzés kockázatát a warfarinhoz viszonyítva. A jelentős vérzések aránya ezzel a dózissal a warfarin esetében észlelhetőhöz hasonló volt. A myocardialis infarctus előfordulási aránya kissé nagyobb volt a dabigatrán-etexilát napi kétszeri 110 mg-os (relatív hazard 1,29;  $p = 0,0929$ ), vagy 150 mg-os dózisa (relatív hazard 1,27;  $p = 0,1240$ ) esetén a warfarinhoz képest. Az INR gyakoribb monitorozásával a dabigatrán-etexilátnak warfarinhoz hasonlított előnyei csökkennek.

A 17-19. táblázatok a kulcsfontosságú eredmények részleteit mutatják a teljes populációban:

**17. táblázat: A stroke vagy a szisztémás embolizáció első megjelenésének elemzése (primer végpont) a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.**

|                                                              | Dabigatrán-etexilát<br>110 mg napi kétszer | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer | Warfarin   |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Randomizált vizsgálati személyek                             | 6015                                       | 6076                                       | 6022       |
| Stroke és/vagy szisztémás embolizáció                        |                                            |                                            |            |
| Incidencia (%)                                               | 183 (1,54)                                 | 135 (1,12)                                 | 203 (1,72) |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95 % CI) | 0,89 (0,73; 1,09)                          | 0,65 (0,52; 0,81)                          |            |
| p-érték szuperioritás                                        | $p = 0,2721$                               | $p = 0,0001$                               |            |

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik

**18. táblázat: Az ischaemiás vagy vérzéses stroke első megjelenésének elemzése a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.**

|                                                             | Dabigatrán-etexilát<br>110 mg napi kétszer | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer | Warfarin   |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Randomizált vizsgálati személyek                            | 6015                                       | 6076                                       | 6022       |
| Stroke                                                      |                                            |                                            |            |
| Incidencia (%)                                              | 171 (1,44)                                 | 123 (1,02)                                 | 187 (1,59) |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 0,91 (0,74; 1,12)                          | 0,64 (0,51; 0,81)                          |            |
| p-érték                                                     | 0,3553                                     | 0,0001                                     |            |
| Szisztémás embolizáció                                      |                                            |                                            |            |
| Incidencia (%)                                              | 15 (0,13)                                  | 13 (0,11)                                  | 21 (0,18)  |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 0,71 (0,37; 1,38)                          | 0,61 (0,30; 1,21)                          |            |
| p-érték                                                     | 0,3099                                     | 0,1582                                     |            |
| Ischaemiás stroke                                           |                                            |                                            |            |
| Incidencia (%)                                              | 152 (1,28)                                 | 104 (0,86)                                 | 134 (1,14) |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 1,13 (0,89; 1,42)                          | 0,76 (0,59; 0,98)                          |            |
| p-érték                                                     | 0,3138                                     | 0,0351                                     |            |
| Haemorrhagiás stroke                                        |                                            |                                            |            |
| Incidencia (%)                                              | 14 (0,12)                                  | 12 (0,10)                                  | 45 (0,38)  |

|                                                             |                   |                   |  |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--|
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 0,31 (0,17; 0,56) | 0,26 (0,14; 0,49) |  |
| p-érték                                                     | 0,0001            | < 0,0001          |  |

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik

**19. táblázat: A bármely okú és kardiovaszkuláris túlélés elemzése a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.**

|                                                             | Dabigatrán-etexilát<br>110 mg napi kétszer | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer | Warfarin   |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Randomizált vizsgálati személyek                            | 6015                                       | 6076                                       | 6022       |
| Összhalálozás                                               |                                            |                                            |            |
| Incidencia (%)                                              | 446 (3,75)                                 | 438 (3,64)                                 | 487 (4,13) |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 0,91 (0,80, 1,03)                          | 0,88 (0,77, 1,00)                          |            |
| p-érték                                                     | 0,1308                                     | 0,0517                                     |            |
| Ér-eredetű halálozás                                        |                                            |                                            |            |
| Incidencia (%)                                              | 289 (2,43)                                 | 274 (2,28)                                 | 317 (2,69) |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI) | 0,90 (0,77; 1,06)                          | 0,85 (0,72; 0,99)                          |            |
| p-érték                                                     | 0,2081                                     | 0,0430                                     |            |

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik

A 20-21. táblázatok az elsődleges hatásossági és biztonságossági végpont eredményeit mutatják:

Az elsődleges végpont, a stroke és a szisztémás embolizáció esetén nem találtak alcsoportonként (pl. életkor, testtömeg, nem, vesefunkció, etnikai származás, stb.) eltérő relatív hazardokat a warfarinhoz hasonlítva.

**20. táblázat: A stroke/szisztémás embolizáció relatív hazard és 95% CI alcsoportok szerint.**

| Végpont        | Dabigatrán-etexilát<br>110 mg napi kétszer vs. warfarin | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer vs. warfarin |
|----------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Életkor (év)   |                                                         |                                                         |
| < 65           | 1,10 (0,64; 1,87)                                       | 0,51 (0,26; 0,98)                                       |
| 65 ≤ és < 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/perc) |                                                         |                                                         |
| 30 ≤ és < 50   | 0,89 (0,61; 1,31)                                       | 0,48 (0,31; 0,76)                                       |
| 50 ≤ és < 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)                                       |

A jelentős vérzés primer biztonsági végpontja esetében interakció volt a kezelési hatás és az életkor között. A vérzés relatív kockázata dabigatrán esetében a warfarinhoz viszonyítva nőtt az életkorral. A relatív kockázat a 75 év feletti betegeknél volt a legnagyobb. Mind a dabigatrán-etexilát, mind a warfarin véralvadástlókkel (ASA vagy klopido-grel) történő egyidejű adása körülbelül megkétszerezte a major vérzések arányát. Nem volt szignifikáns interakció a kezelési hatások és a veseműködés és CHADS<sub>2</sub> pontszám alapján létrehozott alcsoportok között.

**21. táblázat: Jelentős vérzés relatív házárd és 95% CI alcsoportok szerint**

| Végpont               | Dabigatrán-etexilát<br>110 mg napi kétszer vs. warfarin | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer vs.<br>warfarin |
|-----------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Életkor (év)          |                                                         |                                                            |
| < 65                  | 0,32 (0,18; 0,57)                                       | 0,35 (0,20; 0,61)                                          |
| 65 ≤ és < 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/perc)        |                                                         |                                                            |
| 30 ≤ és < 50          | 1,02 (0,79; 1,32)                                       | 0,94 (0,73; 1,22)                                          |
| 50 ≤ és < 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)                                          |
| ASA használat         | 0,84 (0,69; 1,03)                                       | 0,97 (0,75; 1,18)                                          |
| Klopidogrel használat | 0,89 (0,55; 1,45)                                       | 0,92 (0,57; 1,48)                                          |

*RELY-ABLE (a RE-LY vizsgálatot befejező, dabigatránnal kezelt pitvarfibrilláló betegek hosszú távú multicentrikus kiterjesztett vizsgálata)*

A RE-LY kiterjesztett vizsgálata (a RELY-ABLE) további biztonságossági információt szolgáltatott a betegek egy csoportjáról, akik a RE-LY vizsgálatban alkalmazott dózisban folytatták tovább a dabigatrán-etexilát szedését. A betegek akkor kerülhettek a RELY-ABLE vizsgálatba, ha nem hagyták abba végleg a vizsgálati gyógyszer szedését a RE-LY vizsgálat végső vizitijénél. A bevont betegek folytatták ugyanakkor a kettős vak dabigatrán-etexilát dózissal a szedését, amelyet a RE-LY vizsgálatban randomizációt követően szedtek, a RE-LY vizsgálatot követő 43 hónapos követéses időszakban (teljes átlagos követés a RE-LY + RELY-ABLE vizsgálatban 4,5 év). 5897 beteget vontak be, ami a RE-LY vizsgálatban az eredetileg dabigatrán-etexilát csoportba randomizált betegek 49%-át, és a RELY-ABLE vizsgálatra alkalmas betegek 86%-t jelentette.

A RELY-ABLE vizsgálatban töltött további 2,5 éves kezelés, ami maximálisan 6 éves expozíciót jelentett (összes expozíció a RE-LY és RELY-ABLE vizsgálatokban) a dabigatrán-etexilát hosszú távú biztonsági profilját megerősítette a napi kétszeri 110 mg-os és napi kétszeri 150 mg-os vizsgált dózis esetében is. Új biztonságossági vonatkozást nem találtak.

A kimeneteli események, köztük a major vérzés vagy egyéb vérzéses események gyakorisága megfelelt a RE-LY vizsgálatban észleltnek.

#### ***A beavatkozással nem járó vizsgálatokból származó adatok***

Egy beavatkozással nem járó vizsgálatban (GLORIA-AF), prospektíven (a második fázisában) adatokat gyűjtöttek a dabigatrán-etexilát valós körülmények közötti biztonságosságáról és hatásosságáról, újonnan diagnosztizált nem valvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegeknek. A vizsgálat 4859 dabigatrán-etexilátot szedő beteget foglalt magába (55%-uk 150 mg-ot kapott napi kétszer, 43%-uk 110 mg-ot napi kétszer, 2%-uk pedig 75 mg-ot napi kétszer). A betegek állapotát 2 évig követték nyomon. A CHADS<sub>2</sub> pontszám átlagértéke 1,9, a HAS-BLED pontszám átlagértéke 1,2 volt. A követési idő alatt a kezelés ideje átlagosan 18,3 hónap volt. Major vérzéses 0,97 esemény/100 betegév gyakorisággal fordult elő. Életveszélyes vérzés előfordulása 0,46 esemény/100 betegév, intracranialis vérzés 0,17 esemény/100 betegév, míg gastrointestinalis vérzés 0,60 esemény/100 betegév volt. Stroke 0,65 esemény/100 betegév gyakorisággal fordult elő.

Továbbá, egy beavatkozással nem járó vizsgálatban [Graham DJ és mtsai., Circulation 2015;131:157–164] az Egyesült Államokban, több mint 134 000 idős, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegnél (több mint 37 500 betegévnyi terápiás utánkövetési időt szolgáltatva) a warfarinnal összehasonlítva, a dabigatrán-etexilátot (a betegek 84%-a napi kétszer 150 mg-ot, 16%-a napi kétszer 75 mg-ot kapott) összefüggésbe hozták az ischaemiás stroke (relatív házárd: 0,80, 95%-os konfidencia intervallum, [CI] 0,67, 0,96), intracranialis vérzés (relatív házárd: 0,34, CI 0,26, 0,46) és a mortalitás (relatív házárd: 0,86, CI 0,77, 0,96) csökkent kockázatával, valamint a gastrointestinalis vérzések kockázatának megnövekedésével (relatív házárd: 1,28, CI 1,14, 1,44). A főbb vérzéses események számában nem volt különbség (relatív házárd: 0,97, CI 0,88, 1,07).

Ezek a valós körülmények közül származó megfigyelések összhangban állnak a dabigatrán-etexilát RE-LY vizsgálatban meghatározott hatásossági és biztonságossági profiljával ezen indikáció esetében.

### Pitvarfibrilláció miatt katéteres ablatióban részesülő betegek

Egy prospektív, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, feltáró vizsgálatot végeztek központi megállapított vak végpontelemzéssel (RE-CIRCUIT), 704 beteg részvételével, akik stabil antikoaguláns-kezelésben részesültek. A vizsgálat a megszakítás nélkül, napi kétszer alkalmazott 150 mg dabigatrán-etexilát-kezelést és a megszakítás nélkül alkalmazott, INR alapján beállított warfarin-kezelést hasonlította össze paroxysmalis vagy tartós pitvarfibrilláció miatt katéteres ablatio esetén. A 704 bevont beteg közül 317 részesült pitvarfibrilláció miatt ablatióban megszakítás nélküli dabigatrán-kezelés mellett, illetve 318 részesült pitvarfibrilláció miatt ablatióban megszakítás nélküli warfarin-kezelés mellett. Minden betegnél végeztek transoesophagealis echocardiographia (TEE) vizsgálatot a katéteres ablatio előtt. Az elsődleges kimenet (megállapított major vérzés az ISTH kritériumok szerint) 5 betegnél (1,6%) jelentkezett a dabigatrán-etexilát csoportban, és 22 betegnél (6,9%) a warfarin csoportban (kockázatkülönbség: -5,3%; 95%-os CI: -8,4, -2,2;  $p = 0,0009$ ). Nem jelentkezett stroke/szisztémás embolizáció/TIA (összetett végpont) esemény a dabigatrán-etexilát karban, és egy esemény (TIA) jelentkezett a warfarin karban az ablatiótól kezdve a postablatiós 8. hétig. Ez a feltáró vizsgálat megmutatta, hogy a dabigatrán-etexilát ablatiós elrendezésben szignifikáns csökkenést eredményezett a major vérzések arányában az INR alapján beállított warfarinhoz képest.

### Betegek, akiken stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót (PCI) végeztek

Egy prospektív, randomizált, nyílt, vak végpontú (PROBE) vizsgálatot (IIIb. fázis) 2725 olyan beteg bevonásával végeztek, akiknek nem valvularis pitvarfibrillációjuk volt és akiken stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót (RE-DUAL PCI) alkalmaztak. A vizsgálat célja a kettős terápia és a hármas terápia összehasonlító értékelése volt: kettős terápia dabigatrán-etexilát (napi kétszeri 110 vagy 150 mg) klopidoogrellel vagy ticagrelorral (P2Y<sub>12</sub> antagonist) és a hármas terápia warfarinnal (2,0–3,0-s INR-értékhez igazított dózissal) és klopidoogrellel vagy ticagrelorral és ASA-val összehasonlítva. A betegeket az alábbi csoportok egyikébe randomizálták: kettős terápia napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát, kettős terápia napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát és hármas terápia warfarinnal. Az Amerikai Egyesült Államokon kívüli idős betegeket (Japán esetén 70 év felett, más országok esetén 80 év felett) randomizált módon osztották be vagy a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportba vagy a warfarinos hármas terápiás csoportba. Az elsődleges végpont egy kombinált végpont volt: az ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) definíciója szerinti jelentős vérzések vagy klinikailag releváns, nem jelentős vérzéses események.

Az elsődleges végpont incidenciája 15,4% volt (151 beteg) a napi kétszeri 110 mg-os dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 26,9% (264 beteg) a warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; non-inferior  $p < 0,0001$  és superior  $p < 0,0001$ ) és 20,2% (154 beteg) a napi 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 25,7% (196 beteg) a megfelelő warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; non-inferior  $p < 0,0001$  és superior  $p = 0,002$ ). A leíró elemzés részeként, a TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction, Thrombolysis Myocardialis Infarctus esetén) szerinti főbb vérzéses események száma alacsonyabb volt mindkét dabigatrán-etexiláttal kezelt kettős terápiás csoportban mint a warfarinos hármas terápiás csoportban: 14 esemény (1,4%) a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 37 esemény (3,8%) a warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68;  $p = 0,002$ ) és 16 esemény (2,1%) a napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 30 esemény (3,9%) a megfelelő warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93;  $p = 0,03$ ). Mindkét dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban alacsonyabb volt az intracranialis vérzések mint a megfelelő warfarinos hármas terápiás csoportokban: 3 esemény (0,3%) a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban ezzel szemben 10 esemény (1,0%) a warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07;  $p = 0,06$ ) és 1 esemény (0,1%) a napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 8 esemény (1,0%) a megfelelő warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98;  $p = 0,047$ ). Az összetett végpontként megjelölt elhalálozás, thromboembóliás események (myocardialis infarctus, stroke vagy szisztémás embolizáció) vagy nem



tervezett revaszkularizáció a két dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban együtt nem rosszabb (non-inferior) a warfarinos hármastériás csoportnál (13,7% és 13,4% egyenként, HR 1,04; 95% CI 0,84, 1,29; non-inferior p = 0,0047). Nincs statisztikai különbség a hatásossági végpontok komponensei között sem a dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, sem a warfarinos hármastériás csoportban.

A vizsgálat megmutatta, hogy a kettős terápia, melyben dabigatrán-etexilátot és a P2Y<sub>12</sub> antagonistát alkalmazták, jelentősen csökkenti a vérzések kockázatát (szuperior) a warfarinos hármastériás csoporttal szemben, és a thromboembóliás események komponensei esetén nem rosszabb (non-inferior) olyan betegek esetén, akiknek nem valvularis pitvarfibrillációjuk volt és akiken stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót végeztek.

#### MVT és PE kezelése felnőtt betegeknél (MVT/PE kezelés)

A hatásosságot két multicentrikus, randomizált, kettős vak, parallel csoportos ismételt vizsgálatban, a RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban elemezték. Ezek a vizsgálatok a dabigatrán-etexilátot (150 mg naponta kétszer) a warfarinnal hasonlították össze (cél INR 2,0-3,0) akut MVT-ben és/vagy PE-ben szenvedő betegeknél. Ezeknek a vizsgálatoknak az volt az elsődleges célja, hogy igazolják, hogy a dabigatrán-etexilát nem rosszabb (non-inferior) a warfarinnal az elsődleges összetett végpont előfordulásának csökkentésében; ami a tünetekkel járó MVT és/vagy PE ismételt jelentkezése és az ebből eredő halálozás volt a 6 hónapos kezelési periódusban.

A RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban összesen 5 153 beteget randomizáltak és 5 107 beteget kezeltek.

A fix dózisú dabigatrán kezelés időtartama 174 nap volt, az alvadási státuszt nem monitorozták. A warfarint kapó betegeknél a terápiás tartományban (INR 2,0–3,0) töltött medián időtartam 60,6% volt.

Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy a kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát kezelés nem volt rosszabb (non-inferior) a warfarin kezelésnél (a non-inferioritásra vonatkozó határ a RE-COVER és RE-COVER II esetén: 2,75 a relatív hazard és 3,6 a kockázat különbsége esetén).

#### **22. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE eredője) a kezelés utáni időszak végéig a RE-COVER és RE-COVER II vizsgálat összesítésében**

|                                                                      | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg napi kétszer | Warfarin   |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Kezelt betegek                                                       | 2553                                       | 2554       |
| Visszatérő szimptomás VTE és VTE-vel összefüggő halál                | 68 (2,7%)                                  | 62 (2,4 %) |
| Relatív hazard a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum) | 1,09 (0,77; 1,54)                          |            |
| Szekunder hatásossági végpontok                                      |                                            |            |
| Visszatérő szimptomás VTE és összhalálozás                           | 109 (4,3%)                                 | 104 (4,1%) |
| 95%-os konfidencia intervallum                                       | 3,52; 5,13                                 | 3,34; 4,91 |
| Szimptomás MVT                                                       | 45 (1,8%)                                  | 39 (1,5%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum                                       | 1,29; 2,35                                 | 1,09; 2,08 |
| Szimptomás PE                                                        | 27 (1,1%)                                  | 26 (1,0%)  |

|                                |            |            |
|--------------------------------|------------|------------|
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,70; 1,54 | 0,67; 1,49 |
| VTE-vel összefüggő halál       | 4 (0,2%)   | 3 (0,1%)   |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,04; 0,40 | 0,02; 0,34 |
| Összhalálozás                  | 51 (2,0%)  | 52 (2,0%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum | 1,49; 2,62 | 1,52; 2,66 |

Az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél (MVT/PE prevenció)

Két randomizált, parallel csoportos, kettős vak vizsgálatot végeztek a korábban antikoaguláns kezelésben részesülő betegeknél. A RE-MEDY warfarinkontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiket már 3 –12 hónapja kezeltek, és további antikoaguláns kezelésre volt szükségük, a RE-SONATE placebokontrollos vizsgálatba pedig olyan betegeket vontak be, akik 6 –18 hónapja már K-vitamin antagonistá kezelést kaptak.

A RE-MEDY vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsa a *per os* dabigatrán-etexilátnak (150 mg naponta kétszer) és a warfarinnak (INR célérték: 2,0 –3,0) a hosszú távú kezelésben és a szimptomás MVT és/vagy PE kiújulásának megelőzésében mutatott biztonságosságát és hatékonyságát. Összesen 2866 beteget randomizáltak és 2856 beteget kezeltek. A dabigatrán-etexilát kezelés időtartama 6 és 36 hónap között volt (átlagosan 534 nap). A warfarin csoportba randomizált betegeknél a terápiás tartományban (INR érték 2,0 –3,0) töltött medián időtartam 64,9%-volt.

A RE-MEDY vizsgálat kimutatta, hogy a naponta kétszer adott 150 mg dabigatrán-etexilát kezelés nem volt rosszabb (non-inferior) a warfarinnál (a non-interferitásra vonatkozó határ: 2,85 a relatív hazard és 2,8 a kockázat különbsége esetén).

**23. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE együtt) a kezelés utáni időszak végéig a RE-MEDY vizsgálatban**

|                                                                                     | Dabigatrán-etexilát<br>naponta kétszer<br>150 mg | Warfarin   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|
| Kezelt betegek                                                                      | 1430                                             | 1426       |
| Visszatérő szimptomás VTE és VTE-vel összefüggő halál                               | 26 (1,8%)                                        | 18 (1,3%)  |
| Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum) | 1,44 (0,78; 2,64)                                |            |
| a non-inferioritás                                                                  | 2,85                                             |            |
| 18 hónapnál valamilyen eseményt jelentő betegek                                     | 22                                               | 17         |
| Kumulatív kockázat 18 hónapnál (%)                                                  | 1,7                                              | 1,4        |
| Kockázat különbség a warfarinhoz képest (%)                                         | 0,4                                              |            |
| 95%-os konfidencia intervallum                                                      |                                                  |            |
| a non-inferioritás                                                                  | 2,8                                              |            |
| Szekunder hatásossági végpontok                                                     |                                                  |            |
| Visszatérő szimptomás VTE és összhalálozás                                          | 42 (2,9%)                                        | 36 (2,5%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum                                                      | 2,12; 3,95                                       | 1,77; 3,48 |
| Szimptomás MVT                                                                      | 17 (1,2%)                                        | 13 (0,9%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum                                                      | 0,69; 1,90                                       | 0,49; 1,55 |

|                                |            |            |
|--------------------------------|------------|------------|
| Szimptómás PE                  | 10 (0,7%)  | 5 (0,4%)   |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,34; 1,28 | 0,11; 0,82 |
| VTE-vel összefüggő halál       | 1 (0,1%)   | 1 (0,1%)   |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,00; 0,39 | 0,00; 0,39 |
| Összhalálozás                  | 17 (1,2%)  | 19 (1,3%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,69; 1,90 | 0,80; 2,07 |

A RE-SONATE vizsgálat célja a dabigatrán-etexilát visszatérő szimptómás MVT és/PE prevenciójában mutatott szuperioritásának értékelése a placebohoz képest olyan betegeknél, akik már legalább 6 –18 hónapja K-vitamin antagonistá kezelésben részesülnek. A tervezett kezelés kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát volt 6 hónapon át, monitorozás szükségessége nélkül.

A RE-SONATE vizsgálat igazolta a dabigatrán-etexilát placebohoz viszonyított, a visszatérő szimptómás MVT/PE prevenciójában mutatott szuperioritását, beleértve az ismeretlen okú haláleseteket is, a kezelési időszak alatt a kockázat 5,6%-ról 0,4%-ra csökkent (a relatív házárdon alapuló relatív kockázatcsökkenés 92% ( $p < 0,0001$ )). A primer végpontok szekunder és szenzitivitási elemzése és minden szekunder végpont a dabigatrán-etexilát placebohoz viszonyított szuperioritását igazolta.

A vizsgálat magában foglalt egy 12 hónapos megfigyeléses utánkövetést a kezelés befejezését követően. A gyógyszerelés leállítását követően a hatás a megfigyelési időszak végéig fennmaradt, ami arra utal, hogy a kezdeti dabigatrán-etexilát kezelés hatása tartós volt. Rebound hatást nem figyeltek meg. A követés végére a VTE események a dabigatrán-etexiláttal kezelt betegek 6,9%-ánál, míg a placebót kapók 10,7%-ánál voltak észlelhetők (relatív házár 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), ( $p = 0,0082$ )).

**24. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE együtt) a kezelés utáni időszak végéig a RE-SONATE vizsgálatban**

|                                                        | Dabigatrán-etexilát<br>150 mg naponta kétszer | Placebo    |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------|
| Kezelt betegek                                         | 681                                           | 662        |
| Visszatérő szimptómás VTE és azzal összefüggő halál    | 3 (0,4%)                                      | 37 (5,6%)  |
| Relatív házár placebo (95%-os konfidencia intervallum) | 0,08 (0,02; 0,25)                             |            |
| A szuperiorításra vonatkozó p-érték                    | < 0,0001                                      |            |
| Szekunder hatásossági végpontok                        |                                               |            |
| Visszatérő szimptómás VTE és összhalálozás             | 3 (0,4%)                                      | 37 (5,6%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum                         | 0,09; 1,28                                    | 3,97; 7,62 |
| Szimptómás MVT                                         | 2 (0,3%)                                      | 23 (3,5%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum                         | 0,04; 1,06                                    | 2,21; 5,17 |
| Szimptómás PE                                          | 1 (0,1%)                                      | 14 (2,1%)  |
| 95%-os konfidencia intervallum                         | 0,00; 0,82                                    | 1,16; 3,52 |
| VTE-vel összefüggő halál                               | 0 (0)                                         | 0 (0)      |
| 95%-os konfidencia intervallum                         | 0,00; 0,54                                    | 0,00; 0,56 |

|                                |            |            |
|--------------------------------|------------|------------|
| Ismeretlen okú halál           | 0 (0)      | 2 (0,3%)   |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,00; 0,54 | 0,04; 1,09 |
| Összhalálozás                  | 0 (0)      | 2 (0,3%)   |
| 95%-os konfidencia intervallum | 0,00; 0,54 | 0,04; 1,09 |

#### A thromboembolia megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatok műbillentyű beültetett betegeknél

Egy II. fázisú vizsgálat a dabigatrán-etexilátot és a warfarint vizsgálta összesen 252, a közelmúltban (pl. az aktuális kórházi kezelés során) mechanikus műbillentyű beültetésen átesett, valamint mechanikus műbillentyű beültetésen több mint három hónappal korábban átesett betegeknél. Több thromboemboliás eseményt (főként stroke-ot és szimptomatikus/aszimptomatikus műbillentyű-thrombosit) és több vérzéses eseményt figyeltek meg a dabigatrán-etexilátnál, mint a warfarinnál. A korai posztoperatív szakban lévő betegeknél a jelentős vérzéses események döntően véres pericardialis folyadékgyülem formájában jelentkeztek, különösen azoknál a betegeknél, akik a billentyű-beültetés után korán (a 3. napon) megkezdtek a dabigatrán-etexilát szedését (lásd 4.3 pont).

#### Gyermekek és serdülők

##### *A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél*

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a dabigatrán-etexilátot tartalmazó referencia gyógyszer vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél javallat esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

##### *VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél*

A DIVERSITY vizsgálatot azért végezték, hogy bizonyítsák a dabigatrán-etexilát hatásosságát és biztonságosságát a szokásos ellátással összehasonlítva VTE kezelésében gyermekeknél és serdülőknél a születéstől a 18. életév betöltéséig. A vizsgálat nyílt elrendezésű, randomizált, parallel csoportos, non-inferioritási vizsgálat volt. A bevont betegeket 2:1 arányban randomizálták a dabigatrán-etexilát életkornak megfelelő gyógyszerformájára (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat) (a dózist az életkorhoz és a testtömeghez igazították) vagy a szokásos kezelésre, amely alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) vagy K-vitamin antagonist (KVA) vagy fondaparinux volt (egy 12 éves betegnél). Az elsődleges végpont egy összetett végpont volt, ami a thrombus teljes megszűnését, a VTE kiújulásának hiányát és a VTE miatti mortalitás hiányát foglalta magában. Az aktív meningitis, encephalitis és intracranialis abscessus kizáró tényezők voltak.

Összesen 267 beteget randomizáltak. Közülük 176 beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal és 90 beteget a szokásos kezeléssel (1 randomizált beteget nem kezeltek). 168 beteg volt 12 – < 18 éves, 64 beteg volt 2 – < 12 éves és 35 beteg volt 2 évesnél fiatalabb.

A 267 randomizált beteg közül a dabigatrán-etexilát csoportból 81 beteg (45,8%) és a szokásos kezelési csoportból 38 beteg (42,2%) felelt meg az összetett elsődleges végpontnak (thrombus teljes megszűnése, VTE kiújulásának hiánya és VTE miatti mortalitás hiánya). A megfelelő arányok különbsége bizonyította a dabigatrán-etexilát non-inferioritását a szokásos kezeléssel szemben. Általánosságban konzisztens eredményeket figyeltek meg az alcsoportokban: nem volt szignifikáns különbség a kezelési hatásosságban az életkor, nem, régió és bizonyos kockázati tényezők megléte szerinti alcsoportokban. A 3, különböző életkor szerinti rétegénél az elsődleges hatásossági végpontot elért betegek aránya a dabigatrán-etexilát és a szokásos kezelés csoportjában sorrendben a következő volt: születéstől < 2 éves korig 13/22 (59,1%) és 7/13 (53,8%) volt, 2 évtől < 12 éves korig 21/43 (48,8%) és 12/21 (57,1%) volt, illetve 12 évtől < 18 éves korig 47/112 (42,0%) és 19/56 (33,9%) volt.

Major vérzésnek minősített eseteket 4 betegnél (2,3%) jelentettek a dabigatrán-etexilát csoportban és 2 betegnél (2,2%) a szokásos kezelést kapó csoportban. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az első major vérzéses eseményig eltelt időben. A dabigatrán-etexilát karon 38 beteg (21,6%) és a szokásos kezelést kapó karon 22 beteg (24,4%) tapasztalt minősített vérzéses eseményt, ezek többségét minornak sorolták be. A minősített major vérzéses események (MVE) vagy a klinikailag releváns nem major (CRNM) vérzések (a kezelésben) összetett végpontját a dabigatrán-etexilát csoportban 6 betegnél (3,4%) és a szokásos kezelést kapó csoportban 3 betegnél (3,3%) jelentették.

Egy nyílt elrendezésű, egykaros, biztonságossági prospektív kohorszos, multicentrikus III. fázisú vizsgálatot (1160.108) végeztek a dabigatrán-etexilát biztonságosságának felmérésére a VTE kiújulásának prevenciójában gyermekeknél és serdülőknél születéstől 18. életév betöltéséig. Az igazolt VTE elsődleges kezelésének teljesítése után klinikai kockázati tényezők megléte miatt további antikoagulálást (legalább 3 hónapig) igénylő betegek, valamint a DIVERSITY vizsgálatot teljesítő betegek voltak bevonhatók a vizsgálatba.

Az alkalmas betegek az életkoruk és testtömegük alapján korrigált dózisban dabigatrán-etexilátot kaptak az életkoruk megfelelő gyógyszerformában (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat), amíg a klinikai kockázati tényező meg nem szűnt, vagy legfeljebb 12 hónapig. A vizsgálat elsődleges végpontjai közé tartoztak a VTE kiújulása, a major és a minor vérzéses események, valamint a mortalitás (teljes és a thrombotikus vagy thromboemboliás eseményekkel összefüggő) a 6. és a 12. hónapra. A kimenet eseményeit egy független értékelőbizottság minősítette vak módon.

Összesen 214 beteg lépett be a vizsgálatba, köztük 162 beteg az életkor szerinti 1. rétegbe (12 – < 18 éves kor), 43 beteg az életkor szerinti 2. rétegbe (2 – < 12 éves kor) és 9 beteg az életkor szerinti 3. rétegbe (születés – < 2 éves kor) tartozott. A kezelési időszakban, a kezelés kezdete utáni első 12 hónapban 3 betegnél (1,4%) újult ki a VTE, amit a bizottság is megerősített.

A kezelési időszakban 48 betegnél (22,5%) jelentettek megerősített vérzéses eseményt az első 12 hónapban. A vérzéses események többsége minor volt. 3 betegnél (1,4%) egy megerősített major vérzéses esemény jelentkezett az első 12 hónapban. 3 betegnél (1,4%) jelentkezett megerősített CRNM vérzés az első 12 hónapban.

A kezelés alatt nem következett be haláleset. A kezelési időszakban 3 betegnél (1,4%) alakult ki posztthrombotikus szindróma (PTS) vagy rosszabbodott a PTS-e az első 12 hónapban.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Orális alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan és teljes mértékben átalakul dabigatránná, ami a plazmában az aktív forma. Az elsődleges metabolikus út a dabigatrán-etexilát prodrug észteráz által katalizált hidrolízisen keresztüli hasítása aktív dabigatránná. A dabigatrán-etexilát *per os* alkalmazását követően a dabigatrán abszolút biohasznosulása körülbelül 6,5%.

A dabigatrán-etexilát egészséges önkénteseknek történő orális alkalmazása után a dabigatrán farmakokinetikai profilját a plazmában a plazmakoncentrációk gyors emelkedése jellemzi, a  $C_{max}$  0,5 – 2 órán belül kialakul a bevétele követően.

## Felszívódás

Egy, a dabigatrán-etexilát posztoperatív, a műtét után 1-3 órával észlelhető felszívódását értékelő vizsgálat viszonylag lassú felszívódást mutatott egészséges önkéntesekkel összehasonlítva, a plazma koncentráció-idő profil egyenletes volt, magas plazma csúskoncentrációk nélkül. A plazma csúskoncentrációk - függetlenül az orális gyógyszerformulától - a következő tényezők miatt 6 órával a beadást követően alakultak ki a posztoperatív időszakban: anesztézia, gastrointestinalis paresis és a műtét hatásai. Egy másik vizsgálatban kimutatták, hogy lassú és elhúzódó felszívódás általában csak a műtét napján észlelhető. A további napokon a dabigatrán felszívódása gyors, és a plazma csúskoncentrációk 2 órával a gyógyszer beadását követően kialakulnak.

Az étkezés nem befolyásolja a dabigatrán-etexilát biohasznosulását, de 2 órával megnyújtja a plazma csúskoncentráció kialakulásához szükséges időt.

A  $C_{max}$  és az AUC arányos volt a beadott dózissal.

A referencia kapszulaformához viszonyítva az orális biohasznosulás egyszeri dózis után 75%-kal, dinamikus egyensúlyi állapotban 37%-kal nőhet, ha a pelleteteket a hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC) kapszulahéj nélkül veszik be. Ezért a klinikai alkalmazás során a HPMC kapszulák épségét mindig meg kell őrizni annak érdekében, hogy elkerüljék a dabigatrán-etexilát biohasznosulásának nem tervezett fokozódását (lásd 4.2 pont).

## Eloszlás

A dabigatrán emberi plazmafehérjékhez való alacsony (34–35%) koncentrációjú kötődését figyelték meg. A dabigatrán 60–70 l-es megoszlási térfogata meghaladja a test teljes víztartalmát, ami a dabigatrán közepes mértékű szöveti megoszlására utal.

## Biotranszformáció

A dabigatrán metabolizmusát és kiválasztódását egy adagos, intravénásan beadott, radioizotóppal jelölt dabigatrán beadását követően vizsgálták egészséges férfiaknál. Egyetlen intravénás adag után a dabigatránból származó radioaktivitás elsősorban a vizelettel ürült (85%). A beadott dózis 6%-a ürült a széklettel. A beadott dózis 88-94%-ának megfelelő teljes radioaktivitás volt kinyerhető a beadást követően 168 órával.

A dabigatrán farmakológiailag aktív acilglükuronidekké konjugálódik. Négy pozicionális izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglükuronid létezik, amelyek az összes dabigatrán kevesebb, mint 10%-át teszik ki a plazmában. Egyéb metabolitok nyomai csak nagyon érzékeny analitikai módszerekkel voltak kimutathatók. A dabigatrán elsősorban változatlan formában ürül a vizelettel, körülbelül 100 ml/perces sebességgel, ami megfelel a glomeruláris filtrációs rátának.

## Elimináció

A dabigatrán plazmakoncentrációi biexponenciális csökkenést mutattak, az átlagos terminális felezési idő 11 óra volt egészséges, idős vizsgálati személyeknél. Több dózist követően 12–14 órás terminális felezési időt figyeltek meg. A felezési idő a dózistól független volt. A felezési idő megnyúlt, ha a vesefunkció károsodott, amint azt a 25. táblázat mutatja.

## Különleges betegcsoportok

### Vesekárosodás

Az I.fázisú vizsgálatokban dabigatrán-expozíció (AUC) a dabigatrán-etexilát orális alkalmazását követően körülbelül 2,7-szer nagyobb közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30–50 ml/perc) szenvedő felnőtt önkénteseknél, mint azoknál, akik nem szenvednek vesekárosodásban.

A súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 10–30 ml/perc) szenvedő felnőtt önkéntesek kis részénél a dabigatrán-expozíció (AUC) körülbelül 6-szor nagyobb, a felezési idő pedig 2-szer hosszabb volt, mint a veseelégtelenségben nem szenvedő populációnál megfigyelt értékek (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

**A 25. táblázat: Az összdabigatrán felezési ideje egészséges és károsodott veseműködésű vizsgálati személyeknél.**

| glomerulus filtrációs ráta<br>(CrCl <sub>2</sub> )<br>[ml/perc] | gÁtlag (gCV%; tartomány)<br>felezési idő<br>[óra] |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| > 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)                          |

Ezen kívül egy prospektív, nyílt elrendezésű, randomizált farmakokinetikai vizsgálatban értékelték a dabigatrán-expozíciót (mélyponti érték és csúcserték) nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, súlyosan károsodott veseműködésű (meghatározás szerint 15–30 ml/perc közötti kreatinin-clearance [CrCl]) betegek bevonásával, akik 75 mg dabigatrán-etexilátot kaptak naponta kétszer. Ez a kezelés 155 ng/ml-es (gCV: 76,9%) geometriai átlagú mélyponti koncentrációt eredményezett, amelyet közvetlenül a következő adag beadása előtt mértek, valamint 202 ng/ml-es (gCV: 70,6%) geometriai átlagú csúskoncentrációt, amelyet az utolsó adag beadása után két órával mértek.

A dabigatrán haemodialízissel történő ürülését 7 végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, nem pitvarfibrilláló felnőtt betegen vizsgálták. A dialízist 700 ml/perc dializáló oldat áramlási sebességgel végezték 4 órán át és a véráramlás sebessége 200 ml/perc vagy 350-390 ml/perc volt. Ez a dabigatrán-koncentrációt 200 ml/perc esetén 50%-kal, 350-390 ml/perc esetén pedig 60%-kal csökkentette. A dialízissel eltávolított gyógyszer mennyisége 300 ml/perces véráramlási sebességig arányos a véráramlás sebességével. A dabigatrán antikoaguláns aktivitása a plazmakoncentráció csökkenésével csökkent és a PK/PD arányt az eljárás nem befolyásolta.

A kreatinin-clearance középértéke a RE-LY vizsgálatban 68,4 ml/perc volt. A RE-LY betegeinek csaknem felének (45,8%) volt a kreatinin-clearance-e > 50 – < 80 ml/perc. A közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CrCl 30 – 50 ml/perc között) a dabigatrán plazmakoncentrációja az adagolás előtt 2,29-szer, adagolás után pedig 1,81-szer volt magasabb a normális veseműködésű betegekkal összehasonlítva (CrCl ≥ 80 ml/perc).

A RE-COVER vizsgálatban a kreatinin-clearance középértéke 100,3 ml/perc volt. A betegek 21,7%-ának volt enyhe (CrCl > 50 - < 80 ml/perc), és 4,5%-ának közepesen súlyos (CrCl 30–50 ml/perc közötti) vesekárosodása. Az enyhe vesekárosodásban 1,7-szer, a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél pedig 3,4-szer magasabbak voltak a dabigatrán dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációi, mint azoknál a betegeknél, akiknél 80 ml/percnél magasabb volt a kreatinin-clearance. Hasonló értékeket kaptak a RE-COVER II vizsgálatban is.

A RE-MEDY és RE-SONATE vizsgálatokban az átlagos kreatinin-clearance érték 99,0 ml/perc, illetve 99,7 ml/perc volt. A kreatinin-clearance a betegek 22,9%-ánál illetve 22,5%-ánál volt 50–80 ml/perc között, és 4,1%-ánál illetve 4,8%-ánál volt 30–50 ml/perc között a RE-MEDY és a RE-SONATE vizsgálatoknál.

### Idősek

Az idős személyeken végzett I. fázisú, specifikus farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az AUC 40–60%-kal, és a  $C_{\max}$  több mint 25%-kal növekedett a fiatal személyekhez képest. Az életkor hatását a dabigatrán-expozícióra a RE-LY vizsgálatban erősítették meg, körülbelül 31%-kal magasabb mélyponti koncentrációkat találtak a 75 éves vagy annál idősebb vizsgálati személyeknél, és körülbelül 22%-kal alacsonyabb mélyponti koncentrációkat mértek 65 év alatti vizsgálati személyeknél a 65 és 75 év közötti személyeknél mérthez képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### Májkárosodás

Nem észleltek változást a dabigatrán expozíciójában 12, közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő felnőtt betegnél a 12 kontrollal összehasonlítva (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### Testtömeg

A dabigatrán mélyponti koncentrációi körülbelül 20%-kal alacsonyabbak voltak a 100 kg-nál nagyobb testtömegű felnőtt betegeknél, mint az 50–100 kg közöttiekénél. A vizsgálati személyek többsége (80,8%) az  $\geq 50$  kg és  $< 100$  kg kategóriába esett, és egyértelmű különbséget nem mutattak ki (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az 50 kg-nál kisebb testtömegű felnőtt betegekre vonatkozó klinikai adatok korlátozottak.

### Nem

Pitvarfibrilláló betegeknél a nőkben átlagosan 30%-kal voltak magasabban a mélyponti és poszt-dózis koncentrációk. A dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.2 pont).

### Etnikai származás

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a dabigatrán farmakokinetikáját és farmakodinámiáját illetően a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

### Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát protokollban meghatározott adagolási szabályok szerinti, orális alkalmazása az MVT/PE miatt kezelt felnőtteknél tapasztalt tartománynak megfelelő expozíciót eredményezett. A DIVERSITY és az 1 160.108 vizsgálat összesített farmakokinetikai adatainak elemzése alapján a megfigyelt mélyponti expozíció geometriai átlagértéke a  $0 - < 2$  éveseknél 53,9 ng/ml, a  $2 - < 12$  éveseknél 63,0 ng/ml és a  $12 - < 18$  éveseknél 99,1 ng/ml volt a gyermek és serdülőkorú VTE-betegek körében.

### Farmakokinetikai összefüggések

Az *in vitro* interakciós vizsgálatok nem igazolták a citokróm P450 fő izoenzimeinek gátlását vagy indukcióját. Ezt megerősítették egészséges önkénteseken végzett *in vivo* vizsgálatok, amelyekben nem észleltek interakciót a kezelés és a következő hatóanyagok adását követően: atorvasztatin (CYP3A4), digoxin (P-gp transzporter interakció) és diklofenak (CYP2C9).

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban megfigyelt hatások a dabigatrán felerősödött farmakodinámiás hatásának következtében alakultak ki.



Nőstények termékenységére kifejtett hatást figyeltek meg csökkent implantációs arány és a pre-implantációs veszteség növekedésének formájában 70 mg/ttkg-os (a betegeknél észlelhető plazma expozíciós szintnél 5-ször nagyobb értékek) dózisoknál. Anyai toxikus dózisok (a betegeknél észlelhető plazma expozíció 5–10-szerese) esetén patkányoknál és nyulaknál a magzati testtömeg és életképesség csökkenését és a foetalis elváltozások számának növekedését figyelték meg. A pre- és posztnatális vizsgálatban fokozott magzati mortalitást észleltek toxikus anyai dózisok esetén (ez a dózis megfelel a betegeknél megfigyelt dózisoknál 4-szer nagyobb plazma expozíciónak).

Egy juvenilis toxicitási vizsgálatban, amelyet Han Wistar patkányokon végeztek, a mortalitást összefüggésbe hozták azon vérzéses eseményekkel, amelyek ahhoz hasonló expozíciós szinteken történtek, amelyek esetén a felnőtt állatoknál vérzést tapasztaltak. Felnőtt és juvenilis patkányoknál is a mortalitást a dabigatrán felerősödött farmakológiai hatásának tulajdonították, ami a beadással és kezeléssel összefüggő mechanikai erőhatásokkal állt összefüggésben. A juvenilis toxicitási vizsgálatok adatai nem utaltak a toxicitásra való fokozott érzékenységre, sem pedig juvenilis állatokra specifikusan jellemző toxicitásra.

Patkányokkal és egerekkel végzett élethosszig tartó toxikológiai vizsgálatokban, maximum 200 mg/kg-os dózsig nem találtak bizonyítékot a dabigatrán karcinogén potenciáljára.

A dabigatrán, a dabigatrán-etexilát-mezilát aktív összetevője a környezetben nem bomlik le.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Kapszulatartalom

Borkősav (E334)  
Hipromellóz (E464)  
Talkum (E553b)  
Hidroxipropilcellulóz (E463)  
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
Magnézium-sztearát (E572)

#### Kapszulahéj

Titán-dioxid (E171)  
Hipromellóz (E464)

#### Fekete nyomtató tinta

Sellak (E904)  
Propilén-glikol (E1520)  
Fekete vas-oxid (E172)  
Kálium-hidroxid (E525)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

Tartály: 60 nap az első felbontást követően.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

30 °C alatt tárolandó.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10, 30, 60, vagy 180 kemény kapszulát tartalmazó OPA/Alu/nedvességmegkötő PE//PET/Alu/PE anyagú buboréksomagolás dobozban.

10 × 1, 30 × 1, 60 × 1, vagy 180 × 1 kemény kapszulát tartalmazó OPA/Alu/nedvességmegkötő PE//PET/Alu/PE anyagú, adagonként perforált buboréksomagolás dobozban.

60 kemény kapszulát tartalmazó polipropilén tartály gyermekbiztonsági zárókupakkal dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. május 26.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe:

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza,
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja minden terápiás indikációhoz oktatóanyagot biztosít minden olyan orvosnak, aki Dabigatran etexilate Accord-ot írhat fel/ használhat. Ennek az oktatócsomagnak a célja az, hogy felhívja a figyelmet a Dabigatran etexilate Accord-kezelés során a vérzés kockázatára, illetve hogy útmutatást adjon a kockázat kezeléséhez.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az illetékes nemzeti hatósággal egyeztetnie kell az oktatócsomag tartalmát és formáját a kommunikációs tervvel együtt, mielőtt az oktatócsomagot terjeszteni kezdi. Az oktatóanyagnak minden terápiás indikációban az összes tagországban elérhetőnek kell lennie a bevezetés előtt.

Az orvosoknak szóló oktatócsomag tartalma:

- Alkalmazási előírás
- Útmutatók a gyógyszer rendeléséhez (Felírói útmutató)
- Beteg figyelmeztető kártya vészhelyzet esetére

A Felírói útmutatónak tartalmaznia kell az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket:

- a vérzés magasabb kockázatának kitett betegcsoportok részletezése,
- olyan gyógyszerekre vonatkozó információ, amelyek ellenjavalltak vagy körültekintéssel alkalmazhatók a vérzés kockázata és/vagy a fokozott dabigatrán-expozíció miatt,
- ellenjavallat az antikoaguláns terápiát igénylő, műbillentyű beültetett betegeken,
- adagolási táblázatok az eltérő adagolási formákhoz (csak gyermekgyógyászati VTE esetén),
- ajánlás a vesefunkció mérésére,
- a kockázatnak kitett betegcsoportokra vonatkozó dóziscsökkentéssel kapcsolatos ajánlás (csak a felnőttekre vonatkozó indikációk esetén),
- a túlادagolásos esetek kezelése,
- véralvadási vizsgálatok alkalmazása és bemutatása.
- Minden beteget el kell látni a vészhelyzet esetére készített beteg figyelmeztető kártyával és tanáccsal az alábbiakról:
  - vérzésre utaló jelek és tünetek, mikor kell orvoshoz fordulni,
  - a kezelés betartásának fontossága,
  - mindig vigye magával a beteg figyelmeztető kártyát,
  - minden esetben tájékoztassa a kezelőorvosát az Ön által jelenleg vagy nemrégiben szedett gyógyszerekről,
  - minden esetben tájékoztassa a kezelőorvosát, hogy Dabigatran etexilate Accord-ot szed, ha műtétre vagy invazív beavatkozásra kerül sor.
- Tájékoztató a Dabigatran etexilate Accord szedésének módjáról

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy mindegyik gyógyszeres dobozban megtalálható legyen a III. mellékletben szereplő betegfigyelmeztető kártya.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A 75 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kemény kapszula  
dabigatrán-etexilát

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

10 kapszula

30 kapszula

60 kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

30 °C alatt tárolandó.



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/001-003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 75 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapszula  
dabigatrán-etexilát

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A 75 MG ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kemény kapszula  
dabigatrán-etexilát

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

10 × 1 kapszula

30 × 1 kapszula

60 × 1 kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

30 °C alatt tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/004-006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 75 MG ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapszula  
dabigatrán-etexilát

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 75 MG TARTÁLY DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kemény kapszula  
dabigatrán-etexilát

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

60 kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP  
Az első felbontást követően 60 napig használható fel.  
Felbontás dátuma:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

30 °C alatt tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/025

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A 75 MG TARTÁLY CÍMKÉJE

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kemény kapszula  
dabigatrán-etexilát

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP  
Az első felbontást követően 60 napig használható fel.

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

30 °C alatt tárolandó.



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/025

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 110 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kemény kapszula  
dabigatrán-etexilát

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

110 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

10 kapszula  
30 kapszula  
60 kapszula  
100 kapszula  
180 kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

30 °C alatt tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/007-011

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 110 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kapszula  
dabigatrán-etexilát

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 110 MG ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kemény kapszula  
dabigatrán-etexilát

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

110 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

10 × 1 kapszula

30 × 1 kapszula

60 × 1 kapszula

100 × 1 kapszula

180 × 1 kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

30 °C alatt tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/012-016

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 110 MG ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kapszula  
dabigatrán-etexilát

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 110 MG TARTÁLY DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kemény kapszula  
dabigatrán-etexilát

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

110 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

60 kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP  
Az első felbontást követően 60 napig használható fel.  
Felbontás dátuma:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

30 °C alatt tárolandó.



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/026

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A 110 MG TARTÁLY CÍMKÉJE

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kemény kapszula  
**dabigatrán-etexilát**

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP  
Az első felbontást követően 60 napig használható fel.

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

30 °C alatt tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/026

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 150 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kemény kapszula  
dabigatrán-etexilát

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

10 kapszula

30 kapszula

60 kapszula

180 kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

30 °C alatt tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/017-020

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 150 MG BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kapszula  
dabigatrán-etexilát

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A 150 MG ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kemény kapszula  
dabigatrán-etexilát

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

10 × 1 kapszula

30 × 1 kapszula

60 × 1 kapszula

180 × 1 kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

30 °C alatt tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/021-024

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 150 MG ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁSA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kapszula  
dabigatrán-etexilát

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A 150 MG TARTÁLY DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kemény kapszula  
dabigatrán-etexilát

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

60 kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP  
Az első felbontást követően 60 napig használható fel.  
Felbontás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

30 °C alatt tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/027

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A 150 MG TARTÁLY CÍMKÉJE

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kemény kapszula  
dabigatrán-etexilát

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

60 kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP  
Az első felbontást követően 60 napig használható fel.

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

30 °C alatt tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1665/027

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

### **Dabigatran etexilate Accord 75 mg kemény kapszula** dabigatrán-etexilát

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Dabigatran etexilate Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dabigatran etexilate Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Dabigatran etexilate Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dabigatran etexilate Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Dabigatran etexilate Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Dabigatran etexilate Accord dabigatrán-etexilát nevű hatóanyagot tartalmaz és a véralvadásgátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatását úgy fejt ki, hogy gátolja azt az anyagot a szervezetben, amely szerepet játszik a vérrögök kialakulásában.

A Dabigatran etexilate Accord felnőtteknél:

- a térdízületi vagy csípőízületi protézisműtétet követően a vénákban kialakuló vérrögök képződésének megelőzésére szolgál.

A Dabigatran etexilate Accord a gyermekeknél és serdülőknél:

- a vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére szolgál.

#### **2. Tudnivalók a Dabigatran etexilate Accord szedése előtt**

##### **Ne szedje a Dabigatran etexilate Accord-ot**

- ha allergiás a dabigatrán-etexilátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyosan csökkent a veseműködése.
- ha jelenleg vérzik.
- ha olyan szervi betegsége van, ami fokozza a súlyos vérzés kockázatát (például gyomorfekély, sérülés vagy vérzés az agyban, nemrég végzett agy- vagy szemműtét).
- ha fokozott a vérzéshajlama. Ez lehet veleszületett, ismeretlen eredetű, vagy kialakulhat más gyógyszerek következtében.
- ha a vérrögek képződés megelőzésére szolgáló gyógyszereket szed (például warfarin, rivaroxabán, apixabán vagy heparin), kivéve, ha éppen egy másik antikoaguláns kezelésről állítják át Dabigatran etexilate Accord-ra, és vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ennek

- nyitvatartásához vagy ha a normális szívritmusát állítják be egy pitvarfibrilláció miatti katéteres ablációnak nevezett eljárással.
- ha súlyos májkárosodása, vagy olyan májbetegsége van, ami halálhoz vezethet.
  - ha szájon át ketokonazolt vagy itraconazolt, a gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszereket szed.
  - ha szájon át ciklosporint szed, mely gyógyszert a transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására alkalmaznak.
  - ha dronedaront (a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszert) szed.
  - ha glekaprevirt és pibrentaszvirt tartalmazó kombinációs készítményt szed, ami egy vírusellenes gyógyszer, és a hepatitisz C kezelésére alkalmazzák.
  - ha a szívébe műbillentyűt kapott, ami állandó vérhígítást tesz szükségessé.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Dabigatran etexilate Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Forduljon kezelőorvosához a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha tünetei jelentkeznek, vagy műtét előtt áll.

**Közölje orvosával**, ha bármilyen betegsége van vagy volt, különös tekintettel az alábbiakra:

- Ha fokozott Önnél a vérzés veszélye, például:
  - Ha a közelmúltban vérzés lépett fel Önnél.
  - Ha Önnél sebészi szövetmintavételt (biopsziát) végeztek az elmúlt hónapban.
  - Ha súlyos sérülése volt (például műtéti ellátást igénylő csonttörés, fejsérülés vagy bármilyen más sérülés).
  - Ha nyelőcső- vagy gyomornyálkahártya gyulladásban szenved.
  - Ha a gyomorsav visszafolyik a nyelőcsővébe.
  - Ha olyan gyógyszereket kap, amelyek fokozhatják a vérzés veszélyét. Lásd „Egyéb gyógyszerek és a Dabigatran etexilate Accord” részt lejjebb.
  - Ha gyulladáscsökkentő gyógyszereket szed, például diklofenák, ibuprofén, piroxikám.
  - Ha a szívet érintő fertőzésben (bakteriális szívbelhártya-gyulladás) szenved.
  - Ha tudja, hogy vesekárosodása van, vagy a kiszáradás tüneteit tapasztalja (a tünetek közé tartozik a szomjúságérzés és a csökkent mennyiségű, sötét (sűrű)/habos vizelet ürítése).
  - Ha Ön elmúlt 75 éves.
  - Ha Ön felnőtt korú beteg, és a testtömege 50 kg vagy annál kevesebb.
  - Kizárólag gyermekeknél és serdülőknél történő használat esetén: ha a gyermek agyában vagy agya körül fertőzés észlelhető.
- Ha korábban volt szívroham, vagy olyan betegséget diagnosztizáltak Önnél, ami növeli a szívroham kialakulásának veszélyét.
- Ha olyan májbetegsége van, amely a vérvizsgálati értékek megváltozását okozza. Ebben az esetben a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

### **Fokozott elővigyázatossággal alkalmazza a Dabigatran etexilate Accord-ot**

- Ha Ön műtétre szorul:  
Ebben az esetben a Dabigatran etexilate Accord adását átmenetileg le kell állítani, mivel a műtét alatt és röviddel utána fokozott lehet a vérzésveszély. Nagyon fontos, hogy a Dabigatran etexilate Accord-ot a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.
- Ha a műtét során katétert vezetnek vagy injekciót kap a gerincoszlopába (például epidurális vagy spinális érzéstelenítéshez vagy fájdalomcsillapításhoz):
  - Nagyon fontos, hogy a Dabigatran etexilate Accord-ot a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.



- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyengeséget vagy zsibbadást érez a lábában, vagy ha a belekkel, húgyhólyaggal kapcsolatos problémák lépnek fel az érzéstelenítést követően, mert sürgős ellátásra lehet szükség.
- Ha elesik vagy más okból megsérül a kezelés alatt, különösen, ha a fejét üti meg. Kérjük, sürgősen forduljon orvoshoz. Orvosi ellenőrzésre lesz szüksége, mivel Önnél fokozott lehet a vérzésveszély.
- ha Önnek tudomása van arról, hogy az antifoszfolipid szindróma elnevezésű betegségben szenved (az immunrendszer rendellenessége, amely a vérrögök magasabb kockázatát eredményezi), tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy szükség van-e a kezelés módosítására.

### **Egyéb gyógyszerek és a Dabigatran etexilate Accord**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. **A Dabigatran etexilate Accord szedése előtt különösen az alábbi gyógyszerek egyikének szedése esetén tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Vérhígító (a véralvadást csökkentő) gyógyszerek (például warfarin, fenpropakumon, acenokumarol, heparin, klopidoogrel, prazugrel, tikagrelor, rivaroxabán, acetilszalicilsav)
- Gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ketokonazol, itrakonazol), kivéve, ha csak a bőrre alkalmazza őket
- Szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek (például amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).  
Ha amiodaron-, kinidin- vagy verapamil-tartalmú gyógyszert szed, kezelőorvosa tájékoztathatja majd arról, hogy a Dabigatran etexilate Accord csökkentett adagját szedje, attól függően, hogy milyen betegség kezelésére írták fel Önnek a Dabigatran etexilate Accord-ot. Lásd a 3. pontot.
- A transzplantációt követő szervkilöködés megakadályozására szolgáló gyógyszerek (például takrolimus, ciklosporin)
- A glekaprevir és a pibrentaszvir kombinációját tartalmazó készítmény (vírusellenes gyógyszer, a hepatitisz C kezelésére szolgál)
- Gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszerek (például acetilszalicilsav, ibuprofén, diklofenák)
- Közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény-készítmény
- Szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók csoportjába tartozó, depresszió elleni készítmények
- Rifampicin vagy klaritromicin (két antibiotikum)
- AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes szerek (például ritonavir)
- Epilepszia kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek (például karbamazepin, fenitoin)

### **Terhesség és szoptatás**

A Dabigatran etexilate Accord terhességre és a még meg nem született gyermekre kifejtett hatásai nem ismertek. A gyógyszer terhesség alatt nem szedhető, csak akkor, ha orvosa azt biztonságosnak ítéli meg. Amennyiben Ön fogamzóképes, vigyázzon, hogy ne essen teherbe, amíg Dabigatran etexilate Accord-ot szed.

A Dabigatran etexilate Accord-kezelés alatt nem szabad szoptatnia.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Dabigatran etexilate Accord gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatása nem ismert.

### **A Dabigatran etexilate Accord nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### 3. Hogyan kell szedni a Dabigatran etexilate Accord-ot?

A Dabigatran etexilate Accord kemény kapszula felnőtteknek és 8 éves és idősebb gyermekeknek adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. 12 év alatti gyermekek kezelésére egyéb megfelelő adagolási formák, például a bevont granulátumok állnak rendelkezésre, amint képesek a pépes ételek lenyelésére.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### A következő esetekben a javasolt adagban alkalmazza a Dabigatran etexilate Accord-ot:

##### A vérrögzépződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

A készítmény ajánlott adagja **220 mg naponta egyszer** (2 db 110 mg-os kapszula formájában).

Ha az Ön **veseműködése** több mint felével **csökkent**, vagy ha Ön **75 éves vagy idősebb**, a javasolt adag naponta egyszer 150 mg (2 db 75 mg-os kapszula formájában).

Ha Ön **amiodaron-, kinidin- vagy verapamil-**tartalmú gyógyszert szed, a Dabigatran etexilate Accord ajánlott adagja **150 mg naponta** (2 db 75 mg-os kapszula formájában).

Ha Ön **verapamil-tartalmú** gyógyszert szed, és **vesefunkciója** több mint a felével csökkent, akkor a vérzés megnövekedett kockázata miatt a Dabigatran etexilate Accord **75 mg**-ra csökkentett adagjával kell kezelni Önt.

Egyik műtéttípus esetén sem kezdhető el a kezelés, ha vérzés észlelhető a műtési területen. Ha a kezelés nem kezdhető el a műtétet követő napon sem, az adagolást napi egyszer adott 2 kapszulával kell kezdeni.

##### Térdprotézisműtét után

A Dabigatran etexilate Accord-kezelést a műtét befejezését követő 1-4 órán belül kell elkezdni egy kapszulával. Ezt követően két kapszulát kell bevenni naponta, összesen 10 napig.

##### Csípőprotézisműtét után

A Dabigatran etexilate Accord-kezelést a műtét befejezését követő 1-4 órán belül kell elkezdni egy kapszulával. Ezt követően két kapszulát kell bevenni naponta, összesen 28-35 napig.

##### Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

A Dabigatran etexilate Accord-ot naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.

A javasolt adag a testtömegtől és az életkortól függ. Kezelőorvosa fogja meghatározni a helyes adagot. A kezelés előrehaladtával a kezelőorvos módosíthatja az adagot. Szedje tovább az egyéb gyógyszereit, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja, hogy hagyja abba valamelyiket.

Az 1. táblázat a Dabigatran etexilate Accord egyszeri és teljes napi, milligramm (mg) értékben megadott dózisait mutatja be. Az adagok a beteg kilogrammban megadott testtömegétől (kg) és évben megadott életkorától függenek.

1. táblázat: A Dabigatran etexilate Accord kapszulák adagolási táblázata

| Testtömeg- és életkori kombinációk     |                                  | Egyszeri adag mg-ban | Teljes napi adag mg-ban |
|----------------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------|
| Testtömeg (kg)                         | Életkor (év)                     |                      |                         |
| legalább 11 kg, de kevesebb mint 13 kg | legalább 8, de kevesebb mint 9   | 75                   | 150                     |
| legalább 13 kg, de kevesebb mint 16 kg | legalább 8, de kevesebb mint 11  | 110                  | 220                     |
| legalább 16 kg, de kevesebb mint 21 kg | legalább 8, de kevesebb mint 14  | 110                  | 220                     |
| legalább 21 kg, de kevesebb mint 26 kg | legalább 8, de kevesebb mint 16  | 150                  | 300                     |
| legalább 26 kg, de kevesebb mint 31 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 150                  | 300                     |
| legalább 31 kg, de kevesebb mint 41 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 185                  | 370                     |
| legalább 41 kg, de kevesebb mint 51 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 220                  | 440                     |
| legalább 51 kg, de kevesebb mint 61 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 260                  | 520                     |
| legalább 61 kg, de kevesebb mint 71 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 300                  | 600                     |
| legalább 71 kg, de kevesebb mint 81 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 300                  | 600                     |
| legalább 81 kg                         | legalább 10, de kevesebb mint 18 | 300                  | 600                     |

Egyszeri adagok, amelyek esetén több kapszula kombinálása szükséges:

- 300 mg: két 150 mg-os kapszula, vagy  
négy 75 mg-os kapszula
- 260 mg: egy 110 mg-os plusz egy 150 mg-os kapszula, vagy  
egy 110 mg-os plusz két 75 mg-os kapszula
- 220 mg: két 110 mg-os kapszula
- 185 mg: egy 75 mg-os plusz egy 110 mg-os kapszula
- 150 mg: egy 150 mg-os kapszula, vagy  
két 75 mg-os kapszula

### Hogyan kell szedni a Dabigatran etexilate Accord-ot?

A Dabigatran etexilate Accord bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A kapszulát egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne törje össze, ne rágja szét a kapszulát és ne ürítse ki a töltetet a kapszulából, mert ez megnövelheti a vérzés kockázatát!

### Alvadásgátló-kezelés váltás

Ne váltson más alvadásgátló-kezelésre kezelőorvosa kifejezett utasítása nélkül.

### Ha az előírtnál több Dabigatran etexilate Accord-ot vett be

Túl sok gyógyszer-bevétele megnöveli a vérzésveszélyt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha túl sok kapszulát vett be. Speciális kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre.

## **Ha elfelejtette bevenni a Dabigatran etexilate Accord-ot**

### A vérrögzépződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

Másnap a szokott időben, a soron következő adaggal folytassa a Dabigatran etexilate Accord szedését. Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

### Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

Az elfelejtett adag a következő adag esedékessége előtt 6 órával még bevehető.

Az elfelejtett adagot ki kell hagyni, ha a következő adag esedékességéig kevesebb mint 6 óra van hátra.

Ne kétszerezze meg az adagot az elfelejtett adag pótlására.

## **Ha idő előtt abbahagyja a Dabigatran etexilate Accord szedését**

A Dabigatran etexilate Accord-ot pontosan az orvos utasítása szerint szedje. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélne a kezelőorvosával, mert a gyógyszer szedésének idő előtti abbahagyása fokozhatja a vérrögök kialakulásának veszélyét. Forduljon kezelőorvosához, ha a Dabigatran etexilate Accord szedését követően emésztési zavart tapasztal.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mivel a Dabigatran etexilate Accord a vérárvadási rendszerre hat, a legtöbb mellékhatás bőrbevérzés vagy vérzés kialakulásával kapcsolatos. Előfordulhatnak nagyfokú vagy súlyos vérzések, ezek a legsúlyosabb mellékhatások, amelyek kialakulásuk helyétől függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálhoz is vezethetnek. Egyes esetekben előfordulhat, hogy a vérzés nem nyilvánvaló.

Azonnal forduljon orvoshoz minden szűnni nem akaró vérzés esetén vagy ha tartós vagy nagy mennyiségű vérzés jeleit tapasztalja (rendkívüli gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás). A kezelőorvos dönthet a szoros ellenőrzés vagy a gyógyszerelés megváltoztatása mellett is.

Légzési nehézséget vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakció esetén azonnal értesítse kezelőorvosát.

A felsorolt lehetséges mellékhatásokat a jelentkezésük gyakorisága alapján csoportosítottuk:

### A vérrögzépződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

**Gyakori mellékhatások** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek

**Nem gyakori mellékhatások** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vérzés történhet az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (beleértve a vizeletben lévő vért is, ami a vizeletet rózsaszínűre vagy pirosra színezi), az aranyerekből, a végbélből, a bőr alá, az ízületekbe, sérülés miatt vagy után, vagy műtétet követően
- Vérömleny kialakulása vagy műtét után kialakuló vérálfutás
- Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható vér a székletben

- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- A vérsejtek arányának csökkenése
- Allergiás reakció
- Hányás
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Hányinger
- Sebváladékozás (folyadék szivárgása a műtéti sebből)
- Májenzimszint-emelkedés
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

**Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- Vérzés
- A vérzés történhet az agyban, sebészeti bemetszésből, az injekció beszúrásának helyén, a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Véres váladékozás a kanül vénába történő belépésének helyén
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben műtét után
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkütiés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Emésztési zavar
- Nyelési nehézség
- Váladék ürülése egy sebből
- Váladék ürülése a sebből a műtét után

**Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):**

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A fehérvérsejtek (melyek a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiánya
- Hajhullás

Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

**Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- Bőrkütiés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Véromlenny kialakulása
- Orrvérzés
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányás
- Hányinger
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Emésztési zavar
- Hajhullás

- Májenzimszint-emelkedés

**Nem gyakori mellékhatások** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése
- Jelentkezhet vérzés a gyomorba vagy a belekbe, az agyból, a végbélből, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (a vizeletet rózsaszínűre vagy vörösre színező vérzést is beleértve), vagy a bőr alatt
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- A vérsejtek arányának csökkenése
- Viszketés
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- Allergiás reakció
- Nyelési nehézség
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

**Nem ismert gyakoriságú mellékhatások** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) hiánya
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- Vérzés
- Vérzés történhet sérülés miatt az ízületbe, műtetet követően sebészeti bemetszésből, az injekció beszúrásának helyén vagy a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Vérzés az aranyerekből
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható káros májfunkciós értékek

### **A mellékhatások jelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Dabigatran etexilate Accord-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

30 °C alatt tárolandó.

A tartály első felnyitását követően legfeljebb 60 napig lehet szedni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Dabigatran etexilate Accord?**

- A kapszula hatóanyaga a dabigatrán. 75 mg dabigatrán-etexilát kemény kapszulánként (mezilát formában).
- Egyéb összetevők: borkősav (E334), hipromellóz(E464), talkum (E553b), hidroxipropilcellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium (E468) és magnézium-sztearát (E572) (lásd a 2. pontot „A Dabigatran etexilate Accord nátriumot tartalmaz”).
- A kapszulahéj titán-dioxidot (E171) és hipromellózt (E464) tartalmaz.
- A fekete jelölőfesték sellakot (E904), propilén-glikolt (E1520), fekete vas-oxidot (E172) és kálium-hidroxidot (E525) tartalmaz.

### **Milyen a Dabigatran etexilate Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Dabigatran etexilate Accord 75 mg kemény kapszula „2”-es méretű (kb. 18 × 6 mm) kapszula, melynek felső része fehér színű, átlátszatlan, „MD” felirattal jelölt, alsó része fehér színű, átlátszatlan, fekete tintával „75” felirattal jelölt, belsejében pedig fehértől világos sárgáig terjedő színű pelleték és világos sárga granulátum keveréke található.

A Dabigatran etexilate Accord 75 mg kemény kapszula 10, 30 vagy 60 kapszulát tartalmazó OPA/Alu/nedvességmegkötő PE//PET/Alu/PE anyagú buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A Dabigatran etexilate Accord 75 mg kemény kapszula 10 × 1, 30 × 1 vagy 60 × 1 kapszulát tartalmazó, adagonként perforált, OPA/Alu/ nedvességmegkötő PE//PET/Alu/PE anyagú, adagonként perforált buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A Dabigatran etexilate Accord 75 mg kemény kapszula 60 kapszulát tartalmazó, gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott polipropilén tartályban is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

### **Gyártó**

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.



## **Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

### **Dabigatran etexilate Accord 110 mg kemény kapszula** dabigatrán-etexilát

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Dabigatran etexilate Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dabigatran etexilate Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Dabigatran etexilate Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dabigatran etexilate Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Dabigatran etexilate Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Dabigatran etexilate Accord dabigatrán-etexilát nevű hatóanyagot tartalmaz és a véralvadásgátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatását úgy fejt ki, hogy gátolja azt az anyagot a szervezetben, amely szerepet játszik a vérrögök kialakulásában.

A Dabigatran etexilate Accord felnőtteknél:

- a térdízületi vagy csípőízületi protézisműtétet követően a vénákban kialakuló vérrögök képződésének megelőzésére szolgál.
- az agyban (sztrók) és a szervezet egyéb ereiben kialakuló vérrögök megelőzésére szolgál nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegekben legalább egy további kockázati tényező fennállása esetén.
- a lábak és a tüdő vénáiban kialakuló vérrögök kezelésére, és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzésére szolgál.

A Dabigatran etexilate Accord a gyermekeknél és serdülőknél:

- a vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére szolgál.

#### **2. Tudnivalók a Dabigatran etexilate Accord szedése előtt**

##### **Ne szedje a Dabigatran etexilate Accord-ot**

- ha allergiás a dabigatrán-etexilátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyosan csökkent a veseműködése.
- ha jelenleg vérzik.

- ha olyan szervi betegsége van, ami fokozza a súlyos vérzés kockázatát (például gyomorfekély, sérülés vagy vérzés az agyban, nemrég végzett agy- vagy szemműtét).
- ha fokozott a vérzéshajlama. Ez lehet veleszületett, ismeretlen eredetű, vagy kialakulhat más gyógyszerek következtében.
- ha a vérrögzépződés megelőzésére szolgáló gyógyszereket szed (például warfarin, rivaroxabán, apixabán vagy heparin), kivéve, ha éppen egy másik antikoaguláns kezelésről állítják át Dabigatran etexilate Accord-ra, és vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ennek nyitvatartásához vagy ha a normális szívritmusát állítják be egy pitvarfibrilláció miatti katéteres ablációnak nevezett eljárással.
- ha súlyos májkárosodása, vagy olyan májbetegsége van, ami halálhoz vezethet.
- ha szájon át ketokonazolt vagy itakonazolt, a gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszereket szed.
- ha szájon át ciklosporint szed, mely gyógyszert a transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására alkalmaznak.
- ha dronedaront (a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszert) szed.
- ha glekaprevirt és pibrentaszvirt tartalmazó kombinációs készítményt szed, ami egy vírusellenes gyógyszer, és a hepatitisz C kezelésére alkalmazzák.
- ha a szívébe műbillentyűt kapott, ami állandó vérhígítást tesz szükségessé.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Dabigatran etexilate Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Forduljon kezelőorvosához a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha tünetei jelentkeznek, vagy műtét előtt áll.

**Közlje orvosával**, ha bármilyen betegsége van vagy volt, különös tekintettel az alábbiakra:

- Ha fokozott Önnél a vérzés veszélye, például:
  - Ha a közelmúltban vérzés lépett fel Önnél.
  - Ha Önnél sebészi szövetminta vételt (biopsziát) végeztek az elmúlt hónapban.
  - Ha súlyos sérülése volt (például műtėti ellátást igénylő csonttörés, fejsérülés vagy bármilyen más sérülés).
  - Ha nyelőcső- vagy gyomornyálkahártya gyulladásban szenved.
  - Ha a gyomorsav visszafolyik a nyelőcsővébe.
  - Ha olyan gyógyszereket kap, amelyek fokozhatják a vérzés veszélyét. Lásd „Egyéb gyógyszerek és a Dabigatran etexilate Accord” részt lejjebb.
  - Ha gyulladáscsökkentő gyógyszereket szed, például diklofenák, ibuprofén, piroxikám.
  - Ha a szívet érintő fertőzésben (bakteriális szívbelhártya-gyulladás) szenved.
  - Ha tudja, hogy vesekárosodása van, vagy a kiszáradás tüneteit tapasztalja (a tünetek közé tartozik a szomjúságérzés és a csökkent mennyiségű, sötét (sűrű)/habos vizelet ürítése).
  - Ha Ön elmúlt 75 éves.
  - Ha Ön felnőtt korú beteg, és a testtömege 50 kg vagy annál kevesebb.
  - Kizárólag gyermekeknél és serdülőknél történő használat esetén: ha a gyermek agyában vagy agya körül fertőzés észlelhető.
- Ha korábban volt szívroham, vagy olyan betegséget diagnosztizáltak Önnél, ami növeli a szívroham kialakulásának veszélyét.
- Ha olyan májbetegsége van, amely a vérvizsgálati értékek megváltozását okozza. Ebben az esetben a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

### **Fokozott elővigyázatossággal alkalmazza a Dabigatran etexilate Accord-ot**

- Ha Ön műtétre szorul:  
Ebben az esetben a Dabigatran etexilate Accord adását átmenetileg le kell állítani, mivel a műtét alatt és röviddel utána fokozott lehet a vérzésveszély. Nagyon fontos, hogy a Dabigatran etexilate Accord-ot a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.

- Ha a műtét során katétert vezetnek vagy injekciót kap a gerincoszlopába (például epidurális vagy spinális érzéstelenítéshez vagy fájdalomcsillapításhoz):
  - Nagyon fontos, hogy a Dabigatran etexilate Accord-ot a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.
  - Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyengeséget vagy zsibbadást érez a lábában, vagy ha a belekkel, húgyhólyaggal kapcsolatos problémák lépnek fel az érzéstelenítést követően, mert sürgős ellátásra lehet szükség.
- Ha elesik vagy más okból megsérül a kezelés alatt, különösen, ha a fejét üti meg. Kérjük, sürgősen forduljon orvoshoz. Orvosi ellenőrzésre lesz szüksége, mivel Önnél fokozott lehet a vérzésveszély.
- ha Önnel tudomása van arról, hogy az antifoszfolipid szindróma elnevezésű betegségben szenved (az immunrendszer rendellenessége, amely a vérrögök magasabb kockázatát eredményezi), tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy szükség van-e a kezelés módosítására.

### Egyéb gyógyszerek és a Dabigatran etexilate Accord

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. **A Dabigatran etexilate Accord szedése előtt különösen az alábbi gyógyszerek egyikének szedése esetén tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Vérhígító (a véralvadást csökkentő) gyógyszerek (például warfarin, fenpropion, acenokumarol, heparin, klopido, prazugrel, tikagrelor, rivaroxaban, acetilszalicilsav)
- Gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ketokonazol, itraconazol), kivéve, ha csak a bőrre alkalmazza őket
- Szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek (például amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).  
Ha amiodaron-, kinidin- vagy verapamil-tartalmú gyógyszert szed, kezelőorvosa tájékoztathatja majd arról, hogy a Dabigatran etexilate Accord csökkentett adagját szedje, attól függően, hogy milyen betegség miatt írták fel azt Önnek. Lásd a 3. pontot.
- A transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására szolgáló gyógyszerek (például takrolimus, ciklosporin)
- A glekaprevir és a pibrentasvir kombinációját tartalmazó készítmény (vírusellenes gyógyszer, a hepatitisz C kezelésére szolgál)
- Gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszerek (például acetilszalicilsav, ibuprofén, diklofenák)
- Közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény-készítmény
- Szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlók csoportjába tartozó, depresszió elleni készítmények
- Rifampicin vagy klaritromicin (két antibiotikum)
- AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes szerek (például ritonavir)
- Epilepszia kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek (például karbamazepin, fenitoin)

### Terhesség és szoptatás

A Dabigatran etexilate Accord terhességre és a még meg nem született gyermekre kifejtett hatásai nem ismertek. A gyógyszer terhesség alatt nem szedhető, csak akkor, ha orvosa azt biztonságosnak ítéli meg. Amennyiben Ön fogamzóképes, vigyázzon, hogy ne essen teherbe, amíg Dabigatran etexilate Accord-ot szed.

A Dabigatran etexilate Accord-kezelés alatt nem szabad szoptatnia.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Dabigatran etexilate Accord gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatása nem ismert.

### **A Dabigatran etexilate Accord nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Dabigatran etexilate Accord-ot?**

A Dabigatran etexilate Accord kemény kapszula felnőtteknek és 8 éves és idősebb gyermekeknek adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. 12 év alatti gyermekek kezelésére egyéb megfelelő adagolási formák, például a bevont granulátumok állnak rendelkezésre, amint képesek a pépes ételek lenyelésére..

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

### **A következő esetekben a javasolt adagban alkalmazza a Dabigatran etexilate Accord-ot:**

#### A vérrögzépződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

A készítmény ajánlott adagja **220 mg naponta egyszer** (2 db 110 mg-os kapszula formájában).

Ha az Ön **veseműködése** több mint felével **csökkent**, vagy ha Ön **75 éves vagy idősebb**, a javasolt adag **naponta egyszer 150 mg** (2 db 75 mg-os kapszula formájában).

Ha Ön **amiodaron-, kinidin- vagy verapamil-tartalmú** gyógyszert szed, a Dabigatran etexilate Accord ajánlott adagja **150 mg naponta** (2 db 75 mg-os kapszula formájában).

Ha Ön **verapamil-tartalmú** gyógyszert szed, és **vesefunkciója** több mint a felével csökkent, akkor a vérzés megnövekedett kockázata miatt a Dabigatran etexilate Accord **75 mg-ra** csökkentett adagjával kell kezelni Önt.

Egyik műtéttípus esetén sem kezdhető el a kezelés, ha vérzés észlelhető a műtéti területen. Ha a kezelés nem kezdhető el a műtétet követő napon sem, az adagolást napi egyszer adott 2 kapszulával kell kezdeni.

#### Térdprotézisműtét után

A Dabigatran etexilate Accord-kezelést a műtét befejezését követő 1-4 órán belül kell elkezdni egy kapszulával. Ezt követően két kapszulát kell bevenni naponta, összesen 10 napig.

#### Csípőprotézisműtét után

A Dabigatran etexilate Accord-kezelést a műtét befejezését követő 1-4 órán belül kell elkezdni egy kapszulával. Ezt követően két kapszulát kell bevenni naponta, összesen 28-35 napig.

A szívritmuszavart követően kifejlődő, agyi és testben lévő ereket elzáró vérrögzépződés megelőzése és a lábak, valamint tüdő vénáiban kialakult vérrögök kezelése, és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzése

Az ajánlott adag 300 mg naponta, **napi kétszer egy 150 mg-os kapszula formájában**.

Ha Ön **80 éves vagy idősebb**, a javasolt adag napi 220 mg, **napi kétszer egy 110 mg-os kapszula formájában**.

Ha Ön **verapamil-tartalmú gyógyszert szed**, csökkentett, 220 mg-os adagban – **110 mg-os kapszula napi kétszeri bevételével** – kell kapnia a Dabigatran etexilate Accord-ot, mert megnőhet a vérzés kockázata.

Ha Önnél **nagyobb a vérzés veszélye**, kezelőorvosa napi 220 mg-os dózist rendelhet, ami **napi kétszer egy 110 mg-os kapszulának** felel meg.

Folytathatja a gyógyszer szedését, ha a normális szívritmusát be kell állítani egy kardioverziónak nevezett eljárással. A Dabigatran etexilate Accord-ot a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Ha perkután koronáriaintervenció stent alkalmazásával elnevezésű eljárás keretében egy orvosi eszközt (stentet) helyeztek egy vérerebe, hogy ezt nyitva tartsa, Önt kezelhetik Dabigatran etexilate Accord-dal, amennyiben kezelőorvosa szerint elérték a véralvadásának normál kezelését. A Dabigatran etexilate Accord-ot a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

**A Dabigatran etexilate Accord-ot naponta kétszer kell bevenni**, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.

A javasolt adag a testtömegtől és az életkortól függ. Kezelőorvosa fogja meghatározni a megfelelő adagot. A kezelés előrehaladtával a kezelőorvos módosíthatja az adagot. Szedje tovább az egyéb gyógyszereit, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja, hogy hagyja abba valamelyiket.

Az 1. táblázat a Dabigatran etexilate Accord egyszeri és teljes napi, milligramm (mg) értékben megadott dózisait mutatja be. Az adagok a beteg kilogrammban megadott testtömegétől (kg) és évben megadott életkorától függenek.

1. táblázat: A Dabigatran etexilate Accord kapszulák adagolási táblázata

| Testtömeg- és életkori kombinációk     |                                 | Egyszeri adag mg-ban | Teljes napi adag mg-ban |
|----------------------------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------------|
| Testtömeg (kg)                         | Életkor (év)                    |                      |                         |
| legalább 11 kg, de kevesebb mint 13 kg | legalább 8, de kevesebb mint 9  | 75                   | 150                     |
| legalább 13 kg, de kevesebb mint 16 kg | legalább 8, de kevesebb mint 11 | 110                  | 220                     |
| legalább 16 kg, de kevesebb mint 21 kg | legalább 8, de kevesebb mint 14 | 110                  | 220                     |
| legalább 21 kg, de kevesebb mint 26 kg | legalább 8, de kevesebb mint 16 | 150                  | 300                     |
| legalább 26 kg, de kevesebb mint 31 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18 | 150                  | 300                     |
| legalább 31 kg, de kevesebb mint 41 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18 | 185                  | 370                     |
| legalább 41 kg, de kevesebb mint 51 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18 | 220                  | 440                     |
| legalább 51 kg, de kevesebb mint 61 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18 | 260                  | 520                     |
| legalább 61 kg, de kevesebb mint 71 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18 | 300                  | 600                     |
| legalább 71 kg, de kevesebb mint 81 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18 | 300                  | 600                     |

|                |                                  |     |     |
|----------------|----------------------------------|-----|-----|
| legalább 81 kg | legalább 10, de kevesebb mint 18 | 300 | 600 |
|----------------|----------------------------------|-----|-----|

Egyszeri adagok, amelyek esetén több kapszula kombinálása szükséges:

|         |                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 300 mg: | két 150 mg-os kapszula, vagy<br>négy 75 mg-os kapszula                                        |
| 260 mg: | egy 110 mg-os plusz egy 150 mg-os kapszula, vagy<br>egy 110 mg-os plusz két 75 mg-os kapszula |
| 220 mg: | két 110 mg-os kapszula                                                                        |
| 185 mg: | egy 75 mg-os plusz egy 110 mg-os kapszula                                                     |
| 150 mg: | egy 150 mg-os kapszula, vagy<br>két 75 mg-os kapszula                                         |

### **Hogyan kell szedni a Dabigatran etexilate Accord-ot?**

A Dabigatran etexilate Accord bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A kapszulát egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne törje össze, ne rágja szét a kapszulát és ne ürítse ki a töltetét a kapszulából, mert ez megnövelheti a vérzés kockázatát!

### **Alvadásgátló-kezelés váltás**

Ne váltson más alvadásgátló-kezelésre kezelőorvosa kifejezett utasítása nélkül.

### **Ha az előírtnál több Dabigatran etexilate Accord-ot vett be**

Túl sok gyógyszer bevétele megnöveli a vérzésveszélyt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha túl sok kapszulát vett be. Speciális kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre.

### **Ha elfelejtette bevenni a Dabigatran etexilate Accord-ot**

A vérrögképződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

Másnap a szokott időben, a soron következő adaggal folytassa a Dabigatran etexilate Accord szedését. Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

Alkalmazása felnőtteknél: A szívritmuszavart követően kifejlődő, agyi és testben lévő ereket elzáró vérrögképződés megelőzése és a lábak valamint tüdő vénáiban kialakult vérrögök kezelése, és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzése

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél: Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése

Az elfelejtett adag a következő adag esedékessége előtt 6 órával még bevehető.

Az elfelejtett adagot ki kell hagyni, ha a következő adag esedékességéig kevesebb mint 6 óra van hátra.

Ne kétszerezze meg az adagot az elfelejtett adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Dabigatran etexilate Accord szedését**

A Dabigatran etexilate Accord-ot pontosan az orvos utasítása szerint szedje. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélne a kezelőorvosával, mert a gyógyszer szedésének idő előtti abbahagyása fokozhatja a vérrögök kialakulásának veszélyét. Forduljon kezelőorvosához, ha a Dabigatran etexilate Accord szedését követően emésztési zavart tapasztal.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mivel a Dabigatran etexilate Accord a vérárvadási rendszerre hat, a legtöbb mellékhatás bőrbevérvés vagy vérzés kialakulásával kapcsolatos. Előfordulhatnak nagyfokú vagy súlyos vérzések, ezek a legsúlyosabb mellékhatások, amelyek kialakulásuk helyétől függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálhoz is vezethetnek. Egyes esetekben előfordulhat, hogy a vérzés nem nyilvánvaló.

Azonnal forduljon orvoshoz minden szűnni nem akaró vérzés esetén vagy ha tartós vagy nagy mennyiségű vérzés jeleit tapasztalja (rendkívüli gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás). A kezelőorvos dönthet a szoros ellenőrzés vagy a gyógyszerelés megváltoztatása mellett is.

Légzési nehézséget vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakció esetén azonnal értesítse kezelőorvosát.

A felsorolt lehetséges mellékhatásokat a jelentkezésük gyakorisága alapján csoportosítottuk:

##### A vérrögképződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

**Gyakori mellékhatások** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek

**Nem gyakori mellékhatások** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vérzés történhet az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (beleértve a vizeletben lévő vért is, ami a vizeletet rózsaszínűre vagy pirosra színezi), az aranyerekből, a végbélből, a bőr alá, az ízületekbe, sérülés miatt vagy után, vagy műtétet követően
- Véromlenny kialakulása vagy műtét után kialakuló vérálfutás
- Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható vér a székletben
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- A vörösvértestek arányának csökkenése
- Allergiás reakció
- Hányás
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Hányinger
- Sebváladékozás (folyadék szivárgása a műtégi sebből)
- Májenzimszint-emelkedés
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

**Ritka mellékhatások** (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés
- A vérzés történhet az agyban, sebészeti bemetszésből, az injekció beszúrásának helyén, a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Véres váladékozás a kanül vénába történő belépésének helyén
- Vér felkötődése vagy véres köpet
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben műtét után
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkütiés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek

- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Emésztési zavar
- Nyelési nehézség
- Váladék ürülése egy sebből
- Váladék ürülése a sebből a műtét után

**Nem ismert gyakoriságú mellékhatások** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiányuk
- Hajhullás

Az agyi vagy testben lévő erek vérrög miatti elzáródásának megelőzése szívritmuszavar esetén

**Gyakori mellékhatások** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vérzés történhet az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (beleértve a vizeletben lévő vért is, ami a vizeletet rózsaszínűre vagy pirosra színezi), vagy a bőr alá
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Emésztési zavar
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Hányinger

**Nem gyakori mellékhatások** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés
- Vérzés történhet az agyban, az aranyerekből, vagy a végbélből
- Vérömleny kialakulása
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- Allergiás reakció
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányás
- Nyelési nehézség
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek

**Ritka mellékhatások** (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vérzés történhet az ízületbe, műtétet követően sebészeti bemetszésből, sérülés miatt, az injekció beszúrásának helyén vagy a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkíütés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A vérsejtek arányának csökkenése
- Májenzimszint-emelkedés



- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

**Nem ismert gyakoriságú mellékhatások** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiányuk
- Hajhullás

Egy klinikai vizsgálatban a szívrohamok aránya Dabigatran etexilate Accord mellett számszerűen nagyobb volt, mint a warfarin esetében. Az összes előfordulás alacsony volt.

A lábak és a tüdő vénáiban kialakult vérrögök kezelése és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzése

**Gyakori mellékhatások** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Jelentkezhet vérzés az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a végbélből, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (a vizeletet rózsaszínűre vagy vörösre színező vérzést is beleértve), vagy a bőr alatt
- Emésztési zavar

**Nem gyakori mellékhatások** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés
- Vérzés egy ízületbe vagy egy sérülésből
- Vérzés aranyerekből
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Véromlenny kialakulása
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Allergiás reakció
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányinger
- Hányás
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek
- Májenzimszint-emelkedés

**Ritka mellékhatások** (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés jelentkezhet a sebészi bemetszés helyén, az injekció beadásának helyén, a katéter vénába történő bevezetésének helyén, vagy az agyban
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkiütés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- Nyelési nehézség

**Nem ismert gyakoriságú mellékhatások** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- A vérsejtek arányának csökkenése

- A fehérvérsejtek (melyek a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiánya
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz
- Hajhullás

Egy klinikai vizsgálatban a szívrohamok aránya Dabigatran etexilate Accord mellett számszerűen nagyobb volt, mint a warfarin esetében. Az összes előfordulás alacsony volt. Nem volt eltérés a szívrohamok arányában a dabigatrán-etexilátot kapó betegcsoportban a placebo csoporthoz képest.

#### Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

##### **Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Vérlemezkesszám-csökkenés a vérben
- Bőrkiütés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Véromlenny kialakulása
- Orrvérzés
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányás
- Hányinger
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Emésztési zavar
- Hajhullás
- Májenzimszint-emelkedés

##### **Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése
- Jelentkezhet vérzés a gyomorba vagy a belekbe, az agyból, a végbélből, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (a vizeletet rózsaszínűre vagy vörösre színező vérzést is beleértve), vagy a bőr alatt
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- A vérsejtek arányának csökkenése
- Viszketés
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- Allergiás reakció
- Nyelési nehézség
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

##### **Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):**

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) hiánya
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- Vérzés
- Vérzés történhet sérülés miatt az ízületbe, műtetet követően sebészeti bemetszésből, az injekció beszúrásának helyén vagy a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Vérzés az aranyerekből
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható kóros májfunkciós értékek

### **A mellékhatások jelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Dabigatran etexilate Accord-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

30 °C alatt tárolandó.

A tartály első felnyitását követően legfeljebb 60 napig lehet szedni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Dabigatran etexilate Accord?**

- A kapszula hatóanyaga a dabigatrán. 110 mg dabigatrán-etexilát kemény kapszulánként (mezilát formában).
- Egyéb összetevők: borkősav (E334), hipromellóz (E464), talkum (E553b), hidroxipropilcellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium (E468) és magnézium-sztearát (E572) (lásd a 2. pontot „A Dabigatran etexilate Accord nátriumot tartalmaz”).
- A kapszulahéj titán-dioxidot (E171) és hipromellózt (E464) tartalmaz.
- A fekete jelölőfesték sellakot (E904), propilén-glikolt (E1520), fekete vas-oxidot (E172) és kálium-hidroxidot (E525) tartalmaz.

### **Milyen a Dabigatran etexilate Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Dabigatran etexilate Accord 110 mg kemény kapszula „1”-es méretű (kb. 19 × 7 mm) kapszula, melynek felső része fehér színű, átlátszatlan, „MD” felirattal jelölt, alsó része fehér színű, átlátszatlan, fekete tintával „110” felirattal jelölt, belsejében pedig fehértől világos sárgáig terjedő színű pelletek és világos sárga granulátum keveréke található.

A Dabigatran etexilate Accord 110 mg kemény kapszula 10, 30, 60, 100 vagy 180 kapszulát tartalmazó OPA/Alu/ nedvességmegkötő PE//PET/Alu/PE anyagú buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A Dabigatran etexilate Accord 110 mg kemény kapszula 10 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 100 × 1 vagy 180 × 1 kapszulát tartalmazó, adagonként perforált, OPA/Alu/ nedvességmegkötő PE//PET/Alu/PE anyagú, adagonként perforált buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A Dabigatran etexilate Accord 110 mg kemény kapszula 60 kapszulát tartalmazó, gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott polipropilén tartályban is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**Gyártó**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice, Lengyelország

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / 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

**A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **Betegájékoztató: Információk a beteg számára**

### **Dabigatran etexilate Accord 150 mg kemény kapszula** dabigatrán-etexilát

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Dabigatran etexilate Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dabigatran etexilate Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Dabigatran etexilate Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dabigatran etexilate Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Dabigatran etexilate Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Dabigatran etexilate Accord dabigatrán-etexilát nevű hatóanyagot tartalmaz és a véralvadásgátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatását úgy fejt ki, hogy gátolja azt az anyagot a szervezetben, amely szerepet játszik a vérrögök kialakulásában.

A Dabigatran etexilate Accord felnőtteknél:

- az agyban (sztrók) és a szervezet egyéb ereiben kialakuló vérrögök megelőzésére szolgál nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegekben legalább egy további kockázati tényező fennállása esetén.
- a lábak és a tüdő vénáiban kialakuló vérrögök kezelésére, és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzésére szolgál.

A Dabigatran etexilate Accord gyermekeknél és serdülőknél:

- a vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére szolgál.

#### **2. Tudnivalók a Dabigatran etexilate Accord szedése előtt**

##### **Ne szedje a Dabigatran etexilate Accord-ot**

- ha allergiás a dabigatrán-etexilátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyosan csökkent a veseműködése.
- ha jelenleg vérzik.
- ha olyan szervi betegsége van, ami fokozza a súlyos vérzés kockázatát (például gyomorfekély, sérülés vagy vérzés az agyban, nemrég végzett agy- vagy szemműtét).

- ha fokozott a vérzéshajlama. Ez lehet veleszületett, ismeretlen eredetű, vagy kialakulhat más gyógyszerek következtében.
- ha a vérrögképződés megelőzésére szolgáló gyógyszereket szed (például warfarin, rivaroxabán, apixabán vagy heparin), kivéve, ha éppen egy másik antikoaguláns kezelésről állítják át Dabigatran etexilate Accord-ra, és vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ennek nyitvatartásához vagy ha a normális szívritmusát állítják be egy pitvarfibrilláció miatti katéteres ablációnak nevezett eljárással.
- ha súlyos májkárosodása, vagy olyan májbetegsége van, ami halálhoz vezethet.
- ha szájon át ketokonazolt vagy itrakonazolt, a gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszereket szed.
- ha szájon át ciklosporint szed, mely gyógyszert a transzplantációt követő szervkilöködés megakadályozására alkalmaznak.
- ha dronedaront (a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszert) szed.
- ha glekaprevirt és pibrentaszvirt tartalmazó kombinációs készítményt szed, ami egy vírusellenes gyógyszer, és a hepatitisz C kezelésére alkalmazzák.
- ha a szívébe műbillentyűt kapott, ami állandó vérhígítást tesz szükségessé.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Dabigatran etexilate Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Forduljon kezelőorvosához a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha tünetei jelentkeznek, vagy műtét előtt áll.

**Közölje orvosával**, ha bármilyen betegsége van vagy volt, különös tekintettel az alábbiakra:

- Ha fokozott Önnél a vérzés veszélye, például:
  - Ha a közelmúltban vérzés lépett fel Önnél.
  - Ha Önnél sebészi szövetminta-vételt (biopsziát) végeztek az elmúlt hónapban.
  - Ha súlyos sérülése volt (például műtėti ellátást igénylő csonttörés, fejsérülés vagy bármilyen más sérülés).
  - Ha nyelőcső- vagy gyomornyálkahártya-gyulladásban szenved.
  - Ha a gyomorsav visszafolyik a nyelőcsővébe.
  - Ha olyan gyógyszereket kap, amelyek fokozhatják a vérzés veszélyét. Lásd „Egyéb gyógyszerek és a Dabigatran etexilate Accord” részt lejjebb.
  - Ha gyulladáscsökkentő gyógyszereket szed, például diklofenák, ibuprofén, piroxikám.
  - Ha a szívet érintő fertőzésben (bakteriális szívbelhártya-gyulladás) szenved.
  - Ha tudja, hogy vesekárosodása van, vagy a kiszáradás tüneteit tapasztalja (a tünetek közé tartozik a szomjúságérzés és a csökkent mennyiségű, sötét (sűrű)/habos vizelet ürítése).
  - Ha Ön elmúlt 75 éves.
  - Ha Ön felnőtt korú beteg, és a testtömege 50 kg vagy annál kevesebb.
  - Kizárólag gyermekeknél és serdülőknél történő használat esetén: ha a gyermek agyában vagy agya körül fertőzés észlelhető.
- Ha korábban volt szívroham, vagy olyan betegséget diagnosztizáltak Önnél, ami növeli a szívroham kialakulásának veszélyét.
- Ha olyan májbetegsége van, amely a vérvizsgálati értékek megváltozását okozza. Ebben az esetben a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

### **Fokozott elővigyázatossággal alkalmazza a Dabigatran etexilate Accord-ot**

- Ha Ön műtétre szorul:  
Ebben az esetben a Dabigatran etexilate Accord adását átmenetileg le kell állítani, mivel a műtét alatt és röviddel utána fokozott lehet a vérzésveszély. Nagyon fontos, hogy a Dabigatran etexilate Accord-ot a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.

- Ha a műtét során katétert vezetnek vagy injekciót kap a gerincoszlopába (például epidurális vagy spinális érzéstelenítéshez vagy fájdalomcsillapításhoz):
  - Nagyon fontos, hogy a Dabigatran etexilate Accord-ot a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.
  - Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyengeséget vagy zsibbadást érez a lábában, vagy ha a belekkel, húgyhólyaggal kapcsolatos problémák lépnek fel az érzéstelenítést követően, mert sürgős ellátásra lehet szükség.
- Ha elesik vagy más okból megsérül a kezelés alatt, különösen, ha a fejét üti meg. Kérjük, sürgősen forduljon orvoshoz. Orvosi ellenőrzésre lesz szüksége, mivel Önnél fokozott lehet a vérzésveszély.
- ha Önnel tudomása van arról, hogy az antifoszfolipid szindróma elnevezésű betegségben szenved (az immunrendszer rendellenessége, amely a vérrögök magasabb kockázatát eredményezi), tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy szükség van-e a kezelés módosítására.

### Egyéb gyógyszerek és a Dabigatran etexilate Accord

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. **A Dabigatran etexilate Accord szedése előtt különösen az alábbi gyógyszerek egyikének szedése esetén tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Vérhígító (a véralvadást csökkentő) gyógyszerek (például warfarin, fenpropion, acenokumarol, heparin, klopido, prazugrel, tikagrelor, rivaroxaban, acetilsalicilsav)
- Gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ketokonazol, itraconazol), kivéve, ha csak a bőrre alkalmazza őket
- Szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek (például amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).  
Ha verapamil-tartalmú gyógyszert szed, kezelőorvosa tájékoztathatja majd arról, hogy a Dabigatran etexilate Accord csökkentett adagját szedje, attól függően, hogy milyen betegség kezelésére írták fel azt Önnek. Lásd a 3. pontot.
- A transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására szolgáló gyógyszerek (például takrolimus, ciklosporin)
- A glekaprevir és a pibrentasvir kombinációját tartalmazó készítmény (vírusellenes gyógyszer, a hepatitisz C kezelésére szolgál)
- Gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszerek (például acetilsalicilsav, ibuprofen, diklofenak)
- Közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény-készítmény
- Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók csoportjába tartozó, depresszió elleni készítmények
- Rifampicin vagy klaritromicin (két antibiotikum)
- AIDS kezelésére szolgáló vírusellenes szerek (például ritonavir)
- Epilepszia kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek (például karbamazepin, fenitoin)

### Terhesség és szoptatás

A Dabigatran etexilate Accord terhességre és a még meg nem született gyermekekre kifejtett hatásai nem ismertek. A gyógyszer terhesség alatt nem szedhető, csak akkor, ha orvosa azt biztonságosnak ítéli meg. Amennyiben Ön fogamzóképes, vigyázzon, hogy ne essen teherbe, amíg Dabigatran etexilate Accord-ot szed.

A Dabigatran etexilate Accord-kezelés alatt nem szabad szoptatnia.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Dabigatran etexilate Accord gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatása nem ismert.

#### **A Dabigatran etexilate Accord nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni a Dabigatran etexilate Accord-ot?**

A Dabigatran etexilate Accord kemény kapszula felnőtteknek és 8 éves és idősebb gyermekeknek adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. 12 év alatti gyermekek kezelésére egyéb megfelelő adagolási formák, például a bevont granulátumok állnak rendelkezésre, amint képesek a pépes ételek lenyelésére..

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### **A következő esetekben a javasolt adagban alkalmazza a Dabigatran etexilate Accord-ot:**

A szívritmuszavart követően kifejlődő, agyi és testben lévő ereket elzáró vérrögzépződés megelőzése és a lábak valamint tüdő vénáiban kialakult vérrögök kezelése, és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzése

Az ajánlott adag 300 mg naponta, **napi kétszer egy 150 mg-os kapszula formájában.**

Ha **Ön 80 éves vagy idősebb**, a javasolt adag napi 220 mg, **napi kétszer egy 110 mg-os kapszula formájában.**

Ha **Ön verapamil-tartalmú gyógyszert szed**, csökkentett, 220 mg-os adagban – **110 mg-os kapszula napi kétszeri bevételével** – kell kapnia a Dabigatran etexilate Accord-ot, mert megnőhet a vérzés kockázata.

Ha **Önnél nagyobb a vérzés veszélye**, kezelőorvosa napi 220 mg-os dózist rendelhet, ami **napi kétszer egy 110 mg-os kapszulának** felel meg.

Folytathatja a gyógyszer szedését, ha a normális szívritmusát be kell állítani egy kardioverzióknak nevezett eljárással, vagy egy olyan eljárással, amit pitvarfibrillációs katéterablációnak hívnak. A Dabigatran etexilate Accord-ot a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Ha perkután koronáriaintervenció stent alkalmazásával elnevezésű eljárás keretében egy orvosi eszközt (stentet) helyeztek egy vérerébe, hogy ezt nyitva tartsa, Önt kezelhetik Dabigatran etexilate Accord-dal, amennyiben kezelőorvosa szerint elérték a véralvadásának normál kezelését. A Dabigatran etexilate Accord-ot a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

**A Dabigatran etexilate Accord-ot naponta kétszer kell bevenni**, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.

A javasolt adag a testtömegtől és az életkortól függ. Kezelőorvosa fogja meghatározni a megfelelő adagot. A kezelés előrehaladtával a kezelőorvos módosíthatja az adagot. Szedje tovább az egyéb gyógyszereit, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja, hogy hagyja abba valamelyiket.



Az 1. táblázat a Dabigatran etexilate Accord egyszeri és teljes napi milligramm (mg) értékben megadott dózisait mutatja be. Az adagok a beteg kilogrammban megadott testtömegétől (kg) és évben megadott életkorától függenek.

1. táblázat: A Dabigatran etexilate Accord kapszulák adagolási táblázata

| Testtömeg- és életkori kombinációk     |                                  | Egyszeri adag mg-ban | Teljes napi adag mg-ban |
|----------------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------|
| Testtömeg (kg)                         | Életkor (év)                     |                      |                         |
| legalább 11 kg, de kevesebb mint 13 kg | legalább 8, de kevesebb mint 9   | 75                   | 150                     |
| legalább 13 kg, de kevesebb mint 16 kg | legalább 8, de kevesebb mint 11  | 110                  | 220                     |
| legalább 16 kg, de kevesebb mint 21 kg | legalább 8, de kevesebb mint 14  | 110                  | 220                     |
| legalább 21 kg, de kevesebb mint 26 kg | legalább 8, de kevesebb mint 16  | 150                  | 300                     |
| legalább 26 kg, de kevesebb mint 31 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 150                  | 300                     |
| legalább 31 kg, de kevesebb mint 41 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 185                  | 370                     |
| legalább 41 kg, de kevesebb mint 51 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 220                  | 440                     |
| legalább 51 kg, de kevesebb mint 61 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 260                  | 520                     |
| legalább 61 kg, de kevesebb mint 71 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 300                  | 600                     |
| legalább 71 kg, de kevesebb mint 81 kg | legalább 8, de kevesebb mint 18  | 300                  | 600                     |
| legalább 81 kg                         | legalább 10, de kevesebb mint 18 | 300                  | 600                     |

Egyszeri adagok, amelyek esetén több kapszula kombinálása szükséges:

300 mg: két 150 mg-os kapszula, vagy  
négy 75 mg-os kapszula  
260 mg: egy 110 mg-os plusz egy 150 mg-os kapszula, vagy  
egy 110 mg-os plusz két 75 mg-os kapszula  
220 mg: két 110 mg-os kapszula  
185 mg: egy 75 mg-os plusz egy 110 mg-os kapszula  
150 mg: egy 150 mg-os kapszula, vagy  
két 75 mg-os kapszula

### Hogyan kell szedni a Dabigatran etexilate Accord-ot?

A Dabigatran etexilate Accord bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A kapszulát egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne törje össze, ne rágja szét a kapszulát és ne ürítse ki a töltetet a kapszulából, mert ez megnövelheti a vérzés kockázatát!

### Alvadásgátló-kezelés váltás

Ne váltson más alvadásgátló-kezelésre kezelőorvosa kifejezett utasítása nélkül.

### Ha az előírtnál több Dabigatran etexilate Accord-ot vett be

Túl sok gyógyszer bevétele megnöveli a vérzésveszélyt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha túl sok kapszulát vett be. Speciális kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre.

### Ha elfelejtette bevenni a Dabigatran etexilate Accord-ot

Az elfelejtett adag a következő adag esedékessége előtt 6 órával még bevehető.

Az elfelejtett adagot ki kell hagyni, ha a következő adag esedékességéig kevesebb mint 6 óra van hátra.

Ne kétszerezze meg az adagot az elfelejtett adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Dabigatran etexilate Accord szedését**

A Dabigatran etexilate Accord-ot pontosan az orvos utasítása szerint szedje. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélne a kezelőorvosával, mert a gyógyszer szedésének idő előtti abbahagyása fokozhatja a vérrögök kialakulásának veszélyét. Forduljon kezelőorvosához, ha a Dabigatran etexilate Accord szedését követően emésztési zavart tapasztal.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mivel a Dabigatran etexilate Accord a véráramlási rendszerre hat, a legtöbb mellékhatás bőrbevezetés vagy vérzés kialakulásával kapcsolatos. Előfordulhatnak nagyfokú vagy súlyos vérzések, ezek a legsúlyosabb mellékhatások, amelyek kialakulásuk helyétől függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálhoz is vezethetnek. Egyes esetekben előfordulhat, hogy a vérzés nem nyilvánvaló.

Azonnal forduljon orvoshoz minden szűnni nem akaró vérzés esetén vagy ha tartós vagy nagy mennyiségű vérzés jeleit tapasztalja (rendkívüli gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás). A kezelőorvos dönthet a szoros ellenőrzés vagy a gyógyszerelés megváltoztatása mellett is.

Légzési nehézséget vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakció esetén azonnal értesítse kezelőorvosát.

A felsorolt lehetséges mellékhatásokat a jelentkezésük gyakorisága alapján csoportosítottuk:

##### Az agyi vagy testben lévő erek vérrög miatti elzáródásának megelőzése szívritmuszavar esetén

##### **Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- A vérzés történhet az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (beleértve a vizeletben lévő vért is, ami a vizeletet rózsaszínűre vagy pirosra színezi), vagy a bőr alá
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Emésztési zavar
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Hányinger

##### **Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- Vérzés
- Vérzés történhet az agyban, az aranyerekből, vagy a végbélből
- Véromlenny kialakulása
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- Allergiás reakció
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés

- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányás
- Nyelési nehézség
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek

**Ritka mellékhatások** (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vérzés történhet az ízületbe, műtétet követően sebészeti bemetszésből, sérülés miatt, az injekció beszúrásának helyén vagy a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkütiés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A vörösvérsejtek arányának csökkenése
- Májenzimszint-emelkedés
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vörösszetétel megváltozása okoz

**Nem ismert gyakoriságú mellékhatások** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiányuk
- Hajhullás

Egy klinikai vizsgálatban a szívrohamok aránya Dabigatran etexilate Accord mellett számszerűen nagyobb volt, mint a warfarin esetében. Az összes előfordulás alacsony volt.

A lábak és a tüdő vénáiban kialakult vérrögök kezelése és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzése

**Gyakori mellékhatások** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Jelentkezhet vérzés az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a végbélből, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (a vizeletet rózsaszínűre vagy vörösre színező vérzést is beleértve), vagy a bőr alatt
- Emésztési zavar

**Nem gyakori mellékhatások** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés
- Vérzés egy ízületbe vagy egy sérülésből
- Vérzés aranyerekből
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Véromlenny kialakulása
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Allergiás reakció
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányinger
- Hányás
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek
- Májenzimszint-emelkedés

**Ritka mellékhatások** (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés jelentkezhethet a sebészi bemetszés helyén, az injekció beadásának helyén, a katéter vénába történő bevezetésének helyén, vagy az agyban
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkiütés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- Nyelési nehézség

**Nem ismert gyakoriságú mellékhatások** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- A vörösvérsejtek arányának csökkenése
- A fehérvérsejtek (melyek a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiánya
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vörösszététel megváltozása okoz
- Hajhullás

Egy klinikai vizsgálatban a szívrohamok aránya Dabigatran etexilate Accord mellett számszerűen nagyobb volt, mint a warfarin esetében. Az összes előfordulás alacsony volt. Nem volt eltérés a szívrohamok arányában a dabigatran-etexilatot kapó betegcsoportban a placebo csoporthoz képest.

Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

**Gyakori mellékhatások** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- Bőrkiütés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Véromlenny kialakulása
- Orrvérzés
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányás
- Hányinger
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Emésztési zavar
- Hajhullás
- Májenzimszint-emelkedés

**Nem gyakori mellékhatások** (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése
- Jelentkezhethet vérzés a gyomorba vagy a belekbe, az agyból, a végbélből, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (a vizeletet rózsaszínűre vagy vörösre színező vérzést is beleértve), vagy a bőr alatt
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- A vörösvérsejtek arányának csökkenése
- Viszketés
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- Allergiás reakció
- Nyelési nehézség

- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

**Nem ismert gyakoriságú mellékhatások** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) hiánya
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- Vérzés
- Vérzés történhet sérülés miatt az ízületbe, műtétet követően sebészeti bemetszésből, az injekció beszúrásának helyén vagy a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Vérzés aranyerekből
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható kóros májfunkciós értékek

### **A mellékhatások jelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Dabigatran etexilate Accord-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

30 °C alatt tárolandó.

A tartály első felnyitását követően legfeljebb 60 napig lehet szedni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Dabigatran etexilate Accord?**

- A kapszula hatóanyaga a dabigatrán. 150 mg dabigatrán-etexilát kemény kapszulánként (mezilát formában).
- Egyéb összetevők: borkősav (E334), hipromellóz (E464), talkum (E553b), hidroxipropilcellulóz (E463), kroszkarmellóz-nátrium (E468) és magnézium sztearát (E572) (lásd a 2. pontot „A Dabigatran etexilate Accord nátriumot tartalmaz”).
- A kapszulahéj titán-dioxidot (E171) és hipromellózt (E464) tartalmaz.
- A fekete jelölőfesték sellakot (E904), propilén-glikolt (E1520), fekete vas-oxidot (E172) és kálium-hidroxidot (E525) tartalmaz.

### **Milyen a Dabigatran etexilate Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Dabigatran etexilate Accord 150 mg kemény kapszula „0”-es méretű (kb. 22 × 8 mm) kapszula, melynek felső része fehér színű, átlátszatlan, „MD” felirattal jelölt, alsó része fehér színű, átlátszatlan, fekete tintával „150” felirattal jelölt, belsejében pedig fehértől világos sárgáig terjedő színű pelleték és világos sárga granulátum keveréke található.

A Dabigatran etexilate Accord 150 mg kemény kapszula 10, 30, 60 vagy 180 kapszulát tartalmazó OPA/Alu/nedvességmegkötő PE//PET/Alu/PE anyagú buborécsomagolásban kerül forgalomba.

A Dabigatran etexilate Accord 150 mg kemény kapszula 10 × 1, 30 × 1, 60 × 1 vagy 180 × 1 kapszulát tartalmazó, adagonként perforált, OPA/Alu/nedvességmegkötő PE//PET/Alu/PE anyagú, adagonként perforált buborécsomagolásban kerül forgalomba.

A Dabigatran etexilate Accord 150 mg kemény kapszula 60 kapszulát tartalmazó, gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott polipropilén tartályban is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

#### **Gyártó**

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

#### **A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA

(Accord logo)

Dabigatran etexilate Accord  
dabigatrán-etexilát

- Önnek/A gondozónak mindig magánál kell tartania a figyelmeztető kártyát
- Győződjön meg arról, hogy a legfrissebb változatot használja! (xxxx 20xx)

### Kedves Betegünk/gyermekek és serdülők Gondozója!

A kezelőorvos Önnél/gyermekénél Dabigatran etexilate Accord-kezelést kezdett. Annak érdekében, hogy a Dabigatran etexilate Accord-ot biztonságosan használja, kérjük, vegye figyelembe a betegtájékoztatóban található fontos információkat!

Mivel ez a figyelmeztető kártya fontos információkat tartalmaz az Ön/gyermek kezelése kapcsolatban, mindig tartsa magánál/gyermekénél, hogy tájékoztathassa az egészségügyi szakembereket a Dabigatran etexilate Accord szedéséről!

### Dabigatran etexilate Accord információk a betegek/gyermekek és serdülők gondozói számára

Az Ön/gyermek kezelése kapcsolatban információk

- A Dabigatran etexilate Accord vérhígító. A létrejött vérrögök kezelésére és a veszélyes vérrögök kialakulásának megakadályozására szolgál.
- A Dabigatran etexilate Accord szedése során kövesse az Ön/gyermek kezelőorvosának utasításait! Ne hagyjon ki egyetlen adagot sem, és a Dabigatran etexilate Accord szedését ne hagyja abba az Ön/gyermek kezelőorvosa utasítása nélkül!
- Feltétlenül tájékoztassa az Ön/gyermek kezelőorvosát a jelenleg szedett egyéb gyógyszereiről.
- Műtét vagy invazív beavatkozás előtt tájékoztassa a kezelőorvost arról, hogy Ön/gyermek Dabigatran etexilate Accord-ot szed!
- A Dabigatran etexilate Accord kapszula bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. A kapszulát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. Nem szabad összetörni vagy szétrágni a kapszulát, és nem szabad kiüríteni a töltetet a kapszulából.

Mikor forduljon orvoshoz?

- A Dabigatran etexilate Accord szedése fokozhatja a vérzés kockázatát. Azonnal beszéljen az Ön/gyermek kezelőorvosával, ha a vérzés bármilyen jelét és tünetét tapasztalja magán/a gyermekénél, például: duzzadás, rosszullet, szokatlan fájdalom vagy fejfájás, szédülés, sápadtság, gyengeség, szokatlan bőrbevérzés, orrvérzés, ínyvérzés, szokatlanul hosszúan vérző vágás, rendellenes menstruációs vérzés, hüvelyi vérzés, rózsaszín vagy barna vér a vizeletben, vörös/fekete színű széklet, vér felköhögése, vér vagy kávézaccszerű anyag hányása.
- Ha Ön/gyermek elesik, illetve megsérül – különös tekintettel az olyan esetekre, amikor a fejét üti meg – azonnal kérjen orvosi segítséget!
- A Dabigatran etexilate Accord szedését ne hagyja abba az Ön/gyermek kezelőorvosa utasítása nélkül akkor sem, ha gyomorégés, hányinger, hányás, hasi diszkomfort, puffadás vagy felső hasi fájdalom lép fel.

### Dabigatran etexilate Accord információk egészségügyi szakemberek számára

- A Dabigatran etexilate Accord (direkt thrombin-gátló) orális antikoaguláns.
- Lehetséges, hogy műtét vagy más invazív beavatkozás esetén a Dabigatran etexilate Accord-ot előzetesen le kell állítani
- Súlyos (major) vérzéses esemény esetén a Dabigatran etexilate Accord szedését azonnal abba kell hagyni.
- Specifikus antidótum (idarucizumab) áll rendelkezésre felnőttek számára. A specifikus antagonistá szer (idarucizumab) hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A Dabigatran etexilate Accord alvadásgátló hatásának

visszafordítására vonatkozó tanácsok részleteiért lásd a Dabigatran etexilate Accord és az idarucizumab Alkalmazási előírását.

- A Dabigatran etexilate Accord döntően a vesén keresztül ürül: fenn kell tartani a megfelelő diurézist. A Dabigatran etexilate Accord dializálható.

**Kérjük, szíveskedjen kitölteni a következő részt, vagy kérje meg erre az Ön/gyermekke kezelőorvosát!**

**A beteg adatai**

---

A beteg neve

---

Születési idő

---

Az antikoagulálás indikációja

---

A Dabigatran etexilate Accord dózisa