

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 75 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule con testa color bianco, opaco e corpo color bianco, opaco di misura 2 (circa 18 x 6 mm) riempita con pellet di color giallognolo. Sulla testa è stampato il logo di Boehringer Ingelheim, sul corpo "R75".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

Per forme di dosaggio adeguate per l'età, vedere paragrafo 4.2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pradaxa capsule può essere utilizzato negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 8 anni che siano in grado di deglutire le capsule intere. Pradaxa granulato rivestito può essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 12 anni non appena il bambino è in grado di ingerire cibo morbido. Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale deve essere usato solamente nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Quando si passa da una formulazione a un'altra, può essere necessario modificare la dose prescritta. Deve essere prescritta la dose adatta in base al peso e all'età del bambino come indicato nella tabella relativa ai dosaggi di una formulazione.

Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica

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

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

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

*Per i pazienti con compromissione renale moderata che siano contemporaneamente trattati con verapamil vedere "Popolazioni speciali".

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

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

In tutti i pazienti e specialmente negli anziani (> 75 anni), dal momento che la compromissione renale può essere frequente in questo gruppo d'età:

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

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

Mancata assunzione di una dose

Si raccomanda di proseguire con le restanti dosi giornaliere di dabigatran etexilato alla stessa ora del giorno successivo.

Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

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

Switch

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

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:
Bisogna sospendere l'anticoagulante parenterale ed iniziare dabigatran etexilato 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

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

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

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

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

Anziani

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

Peso

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

Genere

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

Popolazione pediatrica

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

Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici

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

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

La dose raccomandata di dabigatran etexilato capsule è basata sul peso e sull'età del paziente, come illustrato nella tabella 2. La dose deve essere aggiustata in base al peso e all'età man mano che il trattamento prosegue.

Per le combinazioni di peso ed età non elencate nella tabella di dosaggio non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla posologia.

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

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

Dosi singole che richiedono combinazioni di più di una capsula:

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

Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento

Prima di iniziare il trattamento, deve essere stimata la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) utilizzando la formula di Schwartz (metodo utilizzato per la valutazione della creatinina da verificare presso il laboratorio locale).

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti pediatriche con un eGFR < 50 mL/min/1,73 m² è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con un eGFR ≥ 50 mL/min/1,73 m² devono essere trattati con la dose definita alla tabella 2.

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

Durata del trattamento

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

Mancata assunzione di una dose

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

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

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

Switch

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

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:
Bisogna sospendere l'anticoagulante parenterale ed iniziare dabigatran etexilato 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Da dabigatran etexilato ad antagonisti della vitamina K (AVK):
I pazienti devono iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato. Poiché dabigatran etexilato influisce sul valore del rapporto internazionale normalizzato (INR), lo stesso rifletterà meglio l'effetto dell'AVK solo dopo che siano trascorsi almeno 2 giorni dalla sospensione di dabigatran etexilato. Fino ad allora i valori di INR devono essere interpretati con cautela.

Da AVK a dabigatran etexilato:
L'AVK deve essere sospeso. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena l'INR sia < 2.0.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Le capsule possono essere assunte con o senza cibo. Le capsule devono essere degluite intere con un bicchiere d'acqua, per facilitare il rilascio a livello gastrico.

I pazienti devono essere istruiti a non aprire le capsule poiché ciò può causare un aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Compromissione renale severa (CLCr < 30 mL/min) nei pazienti adulti
- eGFR < 50 mL/min/1,73 m² nei pazienti pediatrici
- Sanguinamento attivo clinicamente significativo
- Lesioni o condizioni, se considerate un fattore di rischio significativo di sanguinamento maggiore. Possono includere ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali
- Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, apixaban ecc.) fatta eccezione per specifiche circostanze. Tra queste il cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso oppure durante l'ablazione transcateretere per fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.5).
- Compromissione epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza
- Trattamento concomitante con i seguenti forti inibitori della P-gp: ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo, dronedarone e l'associazione a dose fissa glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.5)
- Protesi valvolari cardiache che richiedano trattamento anticoagulante (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio emorragico

Dabigatran etexilato deve essere utilizzato con cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento o quando usato in concomitanza con medicinali che alterano l'emostasi attraverso l'inibizione della aggregazione piastrinica. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia. Un'immotivata caduta dei valori di emoglobina e/o dell'ematocrito o della pressione arteriosa deve indurre alla ricerca del sito di sanguinamento.

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

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

Fattori di rischio

La tabella 3 riassume i fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

Tabella 3: Fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

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

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

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

Precauzioni e gestione del rischio emorragico

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

Valutazione del rapporto beneficio/rischio

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

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

Stretto controllo clinico

È raccomandata un'attenta osservazione clinica per la ricerca di segni di sanguinamento o anemia durante il trattamento, soprattutto se i fattori di rischio sono combinati (vedere tabella 3 sopra riportata). È richiesta particolare cautela quando dabigatran etexilato viene somministrato in modo concomitante a verapamil, amiodarone, chinidina o claritromicina (inibitori della P-gp), soprattutto quando si verifichi un sanguinamento e con particolare attenzione nel caso di pazienti con funzione renale ridotta (vedere paragrafo 4.5).

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

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

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

Quando si verifica un grave sanguinamento il trattamento deve essere sospeso, l'origine del sanguinamento analizzata e si può considerare l'uso dell'inattivatore specifico (idarucizumab) nei pazienti adulti. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

Uso di inibitori della pompa protonica

Si può considerare la somministrazione di un inibitore della pompa protonica (PPI) per prevenire il sanguinamento gastrointestinale (GI). Nel caso dei pazienti pediatrici occorre seguire le raccomandazioni per gli inibitori della pompa protonica riportate nell'etichetta locale.

Parametri di laboratorio relativi alla coagulazione

Anche se questo medicinale non richiede un monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione, può essere utile la valutazione dell'effetto anticoagulante correlato a dabigatran per rilevare un'esposizione eccessivamente alta a dabigatran in presenza di ulteriori fattori di rischio.

Il tempo di trombina su plasma diluito (dTT), il tempo di ecarina (ECT), il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono fornire informazioni utili, ma i risultati devono essere interpretati con cautela data la variabilità tra i test (vedere paragrafo 5.1).

Il test rapporto internazionale normalizzato (INR) non è attendibile nei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato e sono stati riportati falsi positivi di innalzamento dell'INR. Pertanto il test INR non deve essere effettuato.

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

Tabella 4: Valori limite di soglia in pazienti adulti al tempo di valle dei test di coagulazione che possono essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento

Test (valore di valle)	Valori limite di soglia
dTT [ng/mL]	> 67
ECT [x-volte maggiore del limite superiore della norma]	Non ci sono dati
aPTT [x-volte maggiore del limite superiore della norma]	> 1,3
INR	Non deve essere effettuato

Utilizzo di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto

Può essere considerato l'utilizzo di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto se il paziente presenta un dTT, ECT o un aPTT al di sotto del limite superiore della norma (ULN), in accordo all'intervallo di riferimento locale.

Chirurgia e interventi

I pazienti in trattamento con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a intervento chirurgico o a procedure invasive sono esposti a un aumentato rischio di sanguinamento. Pertanto gli interventi chirurgici possono richiedere la sospensione temporanea di dabigatran etexilato.

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

Intervento chirurgico o procedure di emergenza

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

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

Intervento chirurgico o procedure subacute

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso. L'operazione/intervento, se possibile, deve essere rimandato almeno fino a 12 ore dopo l'ultima dose assunta. Se l'intervento non può essere rimandato può verificarsi un maggior rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto all'urgenza dell'intervento.

Chirurgia elettiva

Se possibile, dabigatran etexilato deve essere sospeso almeno 24 ore prima di procedure invasive o chirurgiche. Nei pazienti esposti ad un maggior rischio di sanguinamento o nella chirurgia maggiore dove può essere necessaria una completa emostasi, considerare la sospensione di dabigatran etexilato 2-4 giorni prima dell'intervento chirurgico.

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

Tabella 5: Regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti adulti

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

Le regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici sono riassunte in tabella 6.

Tabella 6: Regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici

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

Anestesia spinale/anestesia epidurale/puntura lombare

Procedure quali l'anestesia spinale richiedono funzioni emostatiche normali.

Il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato nei casi di puntura traumatica o ripetuta e dall'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente dei segni neurologici e sintomi di ematoma spinale o epidurale.

Fase post-operatoria

La somministrazione di dabigatran etexilato deve essere ripresa non appena possibile dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, purché sia stato stabilito che la situazione clinica consente un'adeguata emostasi.

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

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

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

Chirurgia per frattura dell'anca

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

Compromissione epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati, al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (ULN), sono stati esclusi dagli studi clinici principali. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti e pertanto l'uso di dabigatran etexilato non è raccomandato in questa popolazione. È controindicato in caso di compromissione epatica o di malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza (vedere paragrafo 4.3).

Interazioni con induttori della P-gp

Con la somministrazione concomitante di induttori della P-gp si può prevedere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pertanto la somministrazione contemporanea deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), tra cui dabigatran etexilato, non sono raccomandati nei pazienti con storia pregressa di trombosi ai quali è diagnosticata la sindrome antifosfolipidica. In particolare, per pazienti triplo-positivi (per anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), il trattamento con DOAC può essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

Pazienti con tumore in atto (TEV pediatrico)

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

Popolazione pediatrica

Per alcuni pazienti pediatrici molto specifici, ad esempio quelli con patologie dell'intestino tenue che possono influire sull'assorbimento, deve essere considerato l'uso di un anticoagulante con somministrazione per via parenterale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni del trasportatore

Dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-gp. La somministrazione concomitante con inibitori della P-gp (vedere tabella 7) è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.

Se non diversamente prescritto in modo specifico, è richiesto uno stretto controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran sia co-somministrato con forti inibitori della P-gp. In associazione con alcuni inibitori della P-gp possono rendersi necessarie delle riduzioni della dose (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

Tabella 7 Interazioni del trasportatore

<u>Inibitori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)</i>	
Ketoconazolo	Ketoconazolo dopo una dose singola orale di 400 mg ha aumentato i valori totali di AUC _{0-∞} e C _{max} di dabigatran rispettivamente di 2,38 volte e 2,35 volte, e rispettivamente di 2,53 volte e 2,49 volte, dopo dosi multiple orali di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno.
Dronedarone	Quando dabigatran etexilato e dronedarone erano somministrati contestualmente i valori totali dell'AUC _{0-∞} e della C _{max} di dabigatran aumentavano rispettivamente di circa 2,4 volte e 2,3 volte, dopo dosi multiple di 400 mg di dronedarone bid, e rispettivamente di circa 2,1 volte e 1,9 volte dopo una dose singola di 400 mg.
Itraconazolo, ciclosporina	Sulla base dei risultati <i>in vitro</i> ci si può aspettare un effetto simile a quello di ketoconazolo.
Glecaprevir / pibrentasvir	L'uso concomitante di dabigatran etexilato con l'associazione a dose fissa degli inibitori della P-gp glecaprevir/pibrentasvir ha dimostrato di aumentare l'esposizione a dabigatran e può aumentare il rischio di sanguinamento.
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> tacrolimus ha dimostrato avere un effetto inibitorio sulla P-gp simile a quello osservato per itraconazolo e ciclosporina. Dabigatran etexilato non è stato studiato clinicamente in associazione a tacrolimus. Tuttavia, i limitati dati clinici disponibili con un altro substrato della P-gp (everolimus) suggeriscono che l'inibizione della P-gp con tacrolimus sia più debole di quella osservata con potenti inibitori della P-gp.
<i>Uso concomitante con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)</i>	
Verapamil	Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato co-somministrato con verapamil per via orale, la C _{max} e l'AUC di dabigatran aumentavano, ma le dimensioni di questo cambiamento variavano in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di verapamil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). L'aumento massimo di esposizione a dabigatran è stato osservato con la prima dose di una formulazione a rilascio immediato di verapamil, somministrata un'ora prima dell'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C _{max} di circa 2,8 volte e dell'AUC di circa 2,5 volte). L'effetto era progressivamente diminuito con la somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato (aumento della C _{max} di circa 1,9 volte e dell'AUC di circa 1,7 volte) o con la somministrazione di dosi multiple di verapamil (aumento della C _{max} di circa 1,6 volte e aumento dell'AUC di circa 1,5 volte). Non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C _{max} di circa 1,1 volte e aumento dell'AUC di circa 1,2 volte). Ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore.
Amiodarone	Quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con una dose singola orale di 600 mg di amiodarone, la quantità e la velocità di assorbimento di amiodarone e del suo metabolita attivo DEA sono rimaste essenzialmente immutate. L'AUC e la C _{max} di dabigatran sono aumentate di circa 1,6 volte e 1,5 volte rispettivamente. Considerando la lunga emivita di amiodarone, la potenziale

	interazione può perdurare per settimane dopo la sospensione di amiodarone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Chinidina	Chinidina è stata somministrata a dosi di 200 mg ogni 2 ore fino ad una dose totale di 1.000 mg. Dabigatran etexilato è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi, al terzo giorno con o senza chinidina. L'AUC _{τ,ss} e la C _{max,ss} di dabigatran erano aumentate rispettivamente in media di 1,53 volte e di 1,56 volte, con la somministrazione concomitante di chinidina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Claritromicina	Quando claritromicina (500 mg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione a dabigatran etexilato in volontari sani, è stato osservato un aumento dell'AUC di circa 1,19 volte e della C _{max} di circa 1,15 volte.
Ticagrelor	<p>Quando una dose singola di 75 mg di dabigatran etexilato è stata somministrata contemporaneamente a una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor, l'AUC e la C_{max} di dabigatran sono aumentate rispettivamente di 1,73 e di 1,95 volte. Dopo somministrazione multipla di 90 mg di ticagrelor bid l'aumento dell'esposizione a dabigatran è di 1,56 e di 1,46 volte rispettivamente per la C_{max} e l'AUC.</p> <p>La somministrazione concomitante di una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor e di 110 mg di dabigatran etexilato (allo stato stazionario) aumentava la AUC_{τ,ss} e la C_{max,ss} di dabigatran rispettivamente di 1,49 volte e di 1,65 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Quando una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor veniva somministrata 2 ore dopo la somministrazione di dabigatran etexilato 110 mg (allo stato stazionario), l'aumento della AUC_{τ,ss} e della C_{max,ss} di dabigatran si riduceva rispettivamente a 1,27 volte ed a 1,23 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Questa somministrazione scaglionata è quella raccomandata per cominciare ticagrelor con una dose iniziale.</p> <p>La somministrazione concomitante di 90 mg di ticagrelor bid (dose di mantenimento) con 110 mg di dabigatran etexilato aumentava la AUC_{τ,ss} e la C_{max,ss} aggiustate di dabigatran rispettivamente di 1,26 volte e di 1,29 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato.</p>
Posaconazolo	Anche posaconazolo in parte inibisce la P-gp, ma non è stato studiato clinicamente. La co-somministrazione di dabigatran etexilato e posaconazolo deve essere effettuata con cautela.
<u>Induttori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante da evitare</i>	
es. rifampicina, erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina o fenitoina	<p>È atteso che la somministrazione concomitante riduca le concentrazioni di dabigatran.</p> <p>La pre-somministrazione dell'induttore rifampicina ad una dose di 600 mg una volta al giorno per 7 giorni ha ridotto il picco totale di dabigatran e l'esposizione totale rispettivamente del 65,5% e del 67%. L'effetto induttore era diminuito determinando un'esposizione a dabigatran vicina al valore di riferimento entro il settimo giorno successivo alla sospensione del trattamento con rifampicina. Dopo ulteriori 7 giorni non sono stati osservati incrementi della biodisponibilità.</p>
<u>Inibitori della proteasi come ritonavir</u>	
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	

es. ritonavir e le sue associazioni con altri inibitori della proteasi	Questi influiscono sulla P-gp (sia come inibitori che come induttori). Poiché non sono stati studiati, l'uso concomitante con dabigatran etexilato non è raccomandato.
<i>Substrato della P-gp</i>	
Digossina	In uno studio condotto su 24 soggetti sani, quando dabigatran etexilato è stato somministrato in associazione a digossina non sono state osservate modifiche dell'esposizione a digossina né alterazioni cliniche significative dell'esposizione a dabigatran.

Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

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

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

Tabella 8 Interazioni con anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

FANS	I FANS somministrati come analgesici a breve durata d'azione hanno mostrato di non essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento quando somministrati in concomitanza a dabigatran etexilato. In uno studio di fase III che ha confrontato dabigatran e warfarin per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (RE-LY), l'uso di FANS aumentava il rischio di sanguinamento di circa il 50% sia con dabigatran etexilato che con warfarin.
Clopidogrel	In volontari sani, giovani, di sesso maschile la somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e clopidogrel non determinava un ulteriore prolungamento dei tempi di sanguinamento capillare rispetto a clopidogrel in monoterapia. Inoltre, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ e le misure di coagulazione per l'effetto di dabigatran o l'inibizione dell'aggregazione piastrinica come misura dell'effetto di clopidogrel sono rimaste essenzialmente immutate confrontando il trattamento combinato e i rispettivi mono-trattamenti. Con una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate di circa il 30-40% (vedere paragrafo 4.4).
ASA	La co-somministrazione di ASA e di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno può aumentare il rischio di ogni tipo di sanguinamento dal 12% al 18% e 24% con 81 mg e 325 mg di ASA rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).
EBPM	L'uso concomitante di EBPM quale enoxaparina e dabigatran etexilato non è stato valutato in modo specifico. Dopo il passaggio da un trattamento di 3 giorni con 40 mg di enoxaparina somministrati una volta al giorno per via s.c., 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di enoxaparina l'esposizione a dabigatran era lievemente inferiore rispetto a quella successiva alla somministrazione di dabigatran etexilato da solo (dose singola da 220 mg). È stata osservata una maggiore attività anti-FXa/FIIa dopo la somministrazione di dabigatran etexilato preceduta dal pre-trattamento con enoxaparina rispetto al trattamento con dabigatran etexilato da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto ad un effetto trainante del trattamento con enoxaparina ed è considerato non clinicamente rilevante. I risultati di altri test di attività anticoagulante correlata a dabigatran non erano modificati in modo significativo dal pre-trattamento con enoxaparina.

Altre interazioni**Tabella 9 Altre interazioni**

<u><i>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI)</i></u>	
SSRI e SNRI	Gli SSRI e gli SNRI hanno incrementato il rischio di sanguinamento in tutti i gruppi di trattamento di uno studio clinico di fase III nell'ambito del quale si confrontava dabigatran vs. warfarin per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale (RE-LY).
<u><i>Sostanze che influenzano il pH gastrico</i></u>	
Pantoprazolo	Quando Pradaxa è stato somministrato in associazione a pantoprazolo, è stata osservata una riduzione di circa il 30% dell' AUC di dabigatran. Pantoprazolo ed altri inibitori della pompa protonica (PPI) sono stati co-somministrati con Pradaxa negli studi clinici e il trattamento concomitante con PPI non ha mostrato una riduzione dell'efficacia di Pradaxa.
Ranitidina	La somministrazione di ranitidina con dabigatran etexilato non ha effetti clinicamente rilevanti sull'assorbimento di dabigatran.

Interazioni legate al profilo metabolico di dabigatran etexilato e dabigatran

Dabigatran etexilato e dabigatran non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi umani del citocromo P450. Pertanto non sono attese interazioni con medicinali correlati e dabigatran.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Pradaxa in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Pradaxa non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario.

Allattamento

Non vi sono dati clinici riguardanti gli effetti di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Pradaxa.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo.

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Dabigatran etexilato è stato valutato in studi clinici complessivamente in circa 64.000 pazienti; di questi, circa 35.000 sono stati trattati con dabigatran etexilato.

In studi di prevenzione di TEV attivamente controllati 6.684 pazienti sono stati trattati con 150 mg o 220 mg di dabigatran etexilato al giorno.

Gli eventi più comunemente riportati sono i sanguinamenti che si sono verificati in circa il 14% dei pazienti; la frequenza di sanguinamenti maggiori (inclusi i sanguinamenti della ferita) è inferiore al 2%.

Sebbene siano avvenuti raramente negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 10 mostra le reazioni avverse ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 10 Reazioni avverse

SOC / Termine preferito	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Calo dell'emoglobina	Comune
Anemia	Non comune
Calo dell'ematocrito	Non comune
Trombocitopenia	Raro
Neutropenia	Non nota
Agranulocitosi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità al medicinale	Non comune
Reazione anafilattica	Raro
Angioedema	Raro
Orticaria	Raro
Rash cutaneo	Raro
Prurito	Raro
Broncospasmo	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Raro
Patologie vascolari	
Ematoma	Non comune
Emorragie dalle ferite	Non comune
Emorragia	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Non comune
Emottisi	Raro
Patologie gastrointestinali	
Emorragia gastrointestinale	Non comune
Emorragia rettale	Non comune
Emorragia emorroidale	Non comune
Diarrea	Non comune
Nausea	Non comune
Vomito	Non comune
Ulcera gastrointestinale, inclusa ulcera esofagea	Raro
Gastroesofagite	Raro
Malattia da reflusso gastroesofageo	Raro
Dolore addominale	Raro
Dispepsia	Raro

Disfagia	Raro
Patologie epatobiliari	
Funzionalità epatica alterata / Test di funzionalità epatica alterati	Comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Non comune
Iperbilirubinemia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia cutanea	Non comune
Alopecia	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emartrosi	Non comune
Patologie renali e urinarie	
Emorragia genitourinaria, inclusa ematuria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia al sito di iniezione	Raro
Emorragia al sito di inserzione del catetere	Raro
Sanguinamento	Raro
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Emorragia traumatica	Non comune
Ematoma post-procedurale	Non comune
Emorragia post-procedurale	Non comune
Suppurazione post-procedurale	Non comune
Secrezione dalle ferite	Non comune
Emorragia al sito di incisione	Raro
Anemia post-operatoria	Raro
Procedure mediche e chirurgiche	
Drenaggio della ferita	Raro
Drenaggio post-procedurale	Raro

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sanguinamenti

A causa dell'attività farmacologica di dabigatran etexilato, il suo uso può essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento occulto o palese in qualsiasi tessuto o organo. I segni, i sintomi e la gravità (compreso il decesso) variano in relazione al sito di localizzazione e al grado o all'estensione del sanguinamento e/o dell'anemia. Negli studi clinici, sanguinamenti delle mucose (ad esempio, gastrointestinale, genitourinaria) sono stati osservati più frequentemente durante il trattamento con dabigatran etexilato a lungo termine rispetto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre a un adeguato monitoraggio clinico, gli esami di laboratorio per l'emoglobina/ematocrito possono essere utili per poter rilevare sanguinamenti occulti. Il rischio di sanguinamenti può aumentare in alcuni gruppi di pazienti, ad esempio i pazienti con compromissione renale moderata e/o in trattamento concomitante con medicinali che influenzano l'emostasi o i potenti inibitori della P-gp (vedere paragrafo 4.4 Rischio emorragico). Possono presentarsi complicazioni emorragiche come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiore di origine non nota, dispnea e shock di origine non nota.

Note complicanze delle emorragie come sindrome compartimentale e insufficienza renale acuta dovuta a ipoperfusione e nefropatia da anticoagulanti nei pazienti con fattori di rischio predisponenti sono state riportate per dabigatran etexilato. Pertanto, nella valutazione della condizione di qualsiasi paziente trattato con anticoagulanti si deve tener conto della possibilità di emorragia. In caso di sanguinamento non controllato, per i pazienti adulti è disponibile un inattivatore specifico, idarucizumab, per dabigatran (vedere paragrafo 4.9).

La tabella 11 riporta il numero (%) di pazienti in cui si sono verificate reazioni avverse di

sanguinamento durante il periodo di trattamento nell'indicazione primaria di prevenzione di TEV dopo chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio ei due studi clinici principali, in accordo alla dose.

Tabella 11 Numero (%) di pazienti in cui si sono verificate reazioni avverse di sanguinamento

	Dabigatran etexilato 150 mg N (%)	Dabigatran etexilato 220 mg N (%)	Enoxaparina N (%)
Trattati	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Sanguinamento maggiore	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Qualsiasi sanguinamento	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocitosi e neutropenia

Durante l'uso post-approvazione di dabigatran etexilato sono state segnalate molto raramente agranulocitosi e neutropenia. Poiché le reazioni avverse sono state segnalate durante la sorveglianza post-marketing in una popolazione di dimensioni incerte, non è possibile determinarne la frequenza in modo attendibile. Il tasso di segnalazione è stato stimato pari a 7 eventi per milione di anni-paziente per l'aganulocitosi e a 5 eventi per milione di anni-paziente per la neutropenia.

Popolazione pediatrica

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

In generale, si prevede che il profilo di sicurezza nei bambini sia uguale a quello negli adulti.

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

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 12 mostra le reazioni avverse identificate dagli studi sul trattamento di TEV e sulla prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici. Sono ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 12: Reazioni avverse

	Frequenza
SOC / Termine preferito	trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Anemia	Comune
Calo dell'emoglobina	Non comune
Trombocitopenia	Comune
Calo dell'ematocrito	Non comune
Neutropenia	Non comune
Agranulocitosi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità al medicinale	Non comune
Rash cutaneo	Comune

Prurito	Non comune
Reazione anafilattica	Non nota
Angioedema	Non nota
Orticaria	Comune
Broncospasmo	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Non comune
Patologie vascolari	
Ematoma	Comune
Emorragia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Comune
Emottisi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Emorragia gastrointestinale	Non comune
Dolore addominale	Non comune
Diarrea	Comune
Dispepsia	Comune
Nausea	Comune
Emorragia rettale	Non comune
Emorragia emorroidale	Non nota
Ulcera gastrointestinale, inclusa ulcera esofagea	Non nota
Gastroesofagite	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Vomito	Comune
Disfagia	Non comune
Patologie epatobiliari	
Funzionalità epatica alterata / Test di funzionalità epatica alterati	Non nota
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Comune
Iperbilirubinemia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia cutanea	Non comune
Alopecia	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emartrosi	Non nota
Patologie renali e urinarie	
Emorragia genitourinaria, inclusa ematuria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia al sito di iniezione	Non nota
Emorragia al sito di inserzione del catetere	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Emorragia traumatica	Non comune
Emorragia al sito di incisione	Non nota

Sanguinamenti

Nei due studi di fase III nell'indicazione trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici, un totale di 7 pazienti (2,1%) ha manifestato un sanguinamento maggiore, 5 pazienti (1,5%) un sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante e 75 pazienti (22,9%) un sanguinamento minore. La frequenza dei sanguinamenti era generalmente più alta nella fascia d'età più alta (da 12 a < 18 anni: 28,6%) rispetto alle fasce d'età più basse (dalla nascita a < 2 anni: 23,3%; da 2 a < 12 anni: 16,2%). I sanguinamenti maggiori o gravi, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sospetto di sovradosaggio, i test di coagulazione possono aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il test calibrato quantitativo del dTT o misurazioni ripetute del dTT consentono di prevedere entro quando saranno raggiunti certi livelli di dabigatran (vedere paragrafo 5.1) anche nel caso in cui siano state intraprese altre misure, ad es. la dialisi.

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

Gestione delle complicazioni emorragiche

Nell'eventualità di complicazioni emorragiche il trattamento con dabigatran etexilato deve essere sospeso e la causa del sanguinamento indagata. In funzione del quadro clinico, deve essere intrapreso un appropriato trattamento di sostegno quale l'emostasi chirurgica e il ripristino del volume ematico, a discrezione del medico.

Nelle situazioni in cui, per i pazienti adulti, si rende necessaria una rapida inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, è disponibile l'inattivatore specifico (idarucizumab) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di dabigatran. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4).

Possono essere presi in considerazione concentrati dei fattori della coagulazione (attivati o non attivati) o il fattore VIIa ricombinante. Ci sono alcune evidenze sperimentali che supportano il ruolo di questi medicinali nel contrastare l'effetto anticoagulante di dabigatran, ma i dati sulla loro utilità in ambito clinico e anche sul possibile rischio di tromboembolismo da rebound sono molto limitati. I test di coagulazione possono diventare inattendibili successivamente alla somministrazione dei concentrati dei fattori della coagulazione indicati. Si deve esercitare cautela quando si interpretano i risultati di questi test. Si deve prendere in considerazione anche la somministrazione di concentrati di piastrine nel caso in cui si verifichi trombocitopenia o siano stati utilizzati antiaggreganti piastrinici a lunga durata di azione. Tutti i trattamenti sintomatici devono essere somministrati in accordo al giudizio del medico.

In funzione della disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori, deve essere considerata l'opportunità di consultare un esperto di coagulazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Poiché la trombina (serin proteasi) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione di trombi. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata a fibrina e l'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina.

Effetti farmacodinamici

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

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

Il Tempo di Trombina diluito (dTT), saggio calibrato quantitativo, è un test che fornisce una stima della concentrazione plasmatica di dabigatran che può essere confrontata con le concentrazioni plasmatiche attese di dabigatran. Quando il test dTT calibrato fornisce una concentrazione plasmatica di dabigatran al limite o al di sotto del limite di determinazione, deve essere preso in considerazione un ulteriore test di coagulazione quale il TT, l'ECT o l'aPTT.

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

Il test aPTT è ampiamente diffuso e fornisce un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'effetto anticoagulante raggiunto con dabigatran. Tuttavia il test aPTT è caratterizzato da sensibilità limitata e non è indicato per la quantificazione esatta dell'effetto anticoagulante, soprattutto ad elevate concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Sebbene valori elevati di aPTT debbano essere interpretati con cautela, un elevato valore di aPTT indica che il paziente è scoagulato.

In generale si può asserire che queste misurazioni dell'attività anticoagulante riflettono i livelli di dabigatran e possono fornire indicazioni per la valutazione del rischio di sanguinamento, cioè un superamento del limite del 90° percentile dei livelli di dabigatran al tempo di valle o di aPTT misurato al tempo di valle (per i valori soglia di aPTT vedere paragrafo 4.4, tabella 4 sono considerati associati ad un rischio aumentato di sanguinamento).

Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica

Allo stato stazionario (dopo 3 giorni) la media geometrica della concentrazione plasmatica di dabigatran al tempo di picco, misurata circa 2 ore dopo la somministrazione di 220 mg di dabigatran etexilato, era di 70,8 ng/mL, con un intervallo pari a 35,2-162 ng/mL (25°-75° percentile). La media geometrica della concentrazione di dabigatran al tempo di valle, misurata alla fine del periodo di

somministrazione (cioè 24 ore dopo una dose di dabigatran da 220 mg), era mediamente di 22,0 ng/mL, con un intervallo pari a 13,0-35,7 ng/mL (25°-75° percentile).

In uno studio dedicato esclusivamente a pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina CLCr 30-50 mL/min) trattati con dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno, la media geometrica della concentrazione di dabigatran al tempo di valle, misurata alla fine del periodo di somministrazione, era mediamente di 47,5 ng/mL, con un intervallo pari a 29,6-72,2 ng/mL (25°-75° percentile).

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Origine etnica

Non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti tra pazienti caucasici, afro-americani, ispanici, giapponesi o cinesi.

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

In 2 ampi studi, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco, di conferma della dose, i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica elettiva maggiore (uno per intervento di sostituzione del ginocchio ed uno per intervento di sostituzione dell'anca) sono stati trattati con dabigatran etexilato 75 mg o 110 mg entro 1-4 ore dall'intervento e quindi con 150 o 220 mg una volta al giorno, essendo stata valutata normale l'emostasi, o con 40 mg di enoxaparina il giorno prima dell'intervento e quindi giornalmente. Nello studio RE-MODEL (sostituzione del ginocchio) la durata del trattamento è stata di 6-10 giorni e nello studio RE-NOVATE (sostituzione dell'anca) di 28 -35 giorni. Sono stati trattati rispettivamente un totale di 2.076 (sostituzione del ginocchio) e 3.494 (sostituzione dell'anca) pazienti.

L'insieme di tutti gli episodi di TEV (che comprendeva embolia polmonare (EP), trombosi venosa profonda (TVP) prossimale e distale, sia sintomatica che asintomatica rilevata con venografia di routine) e la mortalità per tutte le cause costituivano l'endpoint primario di entrambi gli studi.

L'insieme di tutti gli episodi maggiori di TEV (che comprendeva EP e TVP prossimale sia sintomatica che asintomatica rilevata con venografia di routine) e la mortalità correlata a TEV costituivano un endpoint secondario considerato di maggior rilevanza clinica.

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato che l'effetto antitrombotico di dabigatran etexilato 220 mg e 150 mg era statisticamente non inferiore a quello di enoxaparina sugli episodi di TEV totali e sulla mortalità per tutte le cause. La stima dell'incidenza di episodi maggiori di TEV e di mortalità correlata a TEV per la dose da 150 mg era lievemente peggiore che per l'enoxaparina (tabella 13). Risultati migliori sono stati osservati con la dose da 220 mg dove la stima dell'incidenza di episodi maggiori di TEV era lievemente migliore che con l'enoxaparina (tabella 13).

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

Negli studi clinici di fase 3 non sono state riscontrate differenze in termini di efficacia e sicurezza fra uomini e donne.

Della popolazione di pazienti che ha partecipato agli studi RE-MODEL e RE-NOVATE (5.539 pazienti trattati), il 51% soffriva di ipertensione concomitante, il 9% di diabete concomitante, il

9% di coronaropatia concomitante e il 20% aveva una storia di insufficienza venosa. Nessuna di queste patologie ha mostrato di interferire sugli effetti di dabigatran sulla prevenzione di TEV o sulla frequenza di sanguinamento.

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

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

I dati degli endpoint di sanguinamenti giudicati maggiori sono elencati nella tabella 15 sotto riportata.

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

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

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

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

Tabella 15: Episodi di sanguinamento maggiore per trattamento nei singoli studi RE-MODEL e RE-NOVATE

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg	Dabigatran etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
Pazienti trattati N	1.146	1.163	1.154
Numero di ESM N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ginocchio)			
Pazienti trattati N	679	703	694
Numero di ESM N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

Uno studio di fase II ha valutato dabigatran etexilato e warfarin in un totale di 252 pazienti che sono stati sottoposti in parte a impianto chirurgico recente di valvola meccanica (cioè sono stati arruolati durante il ricovero ospedaliero) e in parte a impianto chirurgico di valvola cardiaca meccanica da più di tre mesi. Sono stati osservati più eventi tromboembolici (soprattutto ictus e trombosi valvolare sintomatica/asintomatica) e più eventi di sanguinamento con dabigatran etexilato rispetto a warfarin. Nei pazienti dell'immediato post-operatorio i sanguinamenti maggiori si sono manifestati soprattutto come versamenti pericardici emorragici, in particolare nei pazienti che avevano iniziato dabigatran etexilato a breve distanza (cioè al giorno 3) dall'intervento chirurgico di impianto di protesi valvolare cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

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

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

Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici

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

In totale, sono stati randomizzati 267 pazienti. Di questi, 176 pazienti sono stati trattati con dabigatran etexilato e 90 pazienti in accordo alla SOC (1 paziente randomizzato non è stato trattato).

Centosessantotto pazienti avevano da 12 a meno di 18 anni di età, 64 pazienti da 2 a meno di 12 anni e 35 pazienti avevano un'età inferiore a 2 anni.

Dei 267 pazienti randomizzati, 81 pazienti (45,8%) del gruppo trattato con dabigatran etexilato e 38 pazienti (42,2%) del gruppo che ha ricevuto la SOC hanno soddisfatto i criteri per l'endpoint primario composito (risoluzione completa del trombo, assenza di TEV ricorrente e di mortalità correlata a TEV). La corrispondente differenza delle percentuali ha dimostrato la non-inferiorità di dabigatran etexilato alla SOC. Risultati coerenti sono stati generalmente osservati anche in tutti i

sottogruppi: non sono emerse differenze significative nell'effetto del trattamento tra i sottogruppi in base all'età, al sesso, alla provenienza geografica e alla presenza di determinati fattori di rischio. Per i 3 diversi strati di età, le percentuali di pazienti che hanno soddisfatto l'endpoint primario di efficacia nei gruppi trattati rispettivamente con dabigatran etexilato e con la SOC sono state di 13/22 (59,1%) e 7/13 (53,8%) per i pazienti dalla nascita a < 2 anni, 21/43 (48,8%) e 12/21 (57,1) per i pazienti da 2 a < 12 anni e 47/112 (42,0%) e 19/56 (33,9%) per i pazienti da 12 a < 18 anni.

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

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

Complessivamente, 214 pazienti sono entrati nello studio; di questi, 162 pazienti nella fascia di età 1 (da 12 a meno di 18 anni), 43 pazienti nella fascia di età 2 (da 2 a meno di 12 anni) e 9 pazienti della fascia di età 3 (dalla nascita a meno di 2 anni). Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) hanno sviluppato un episodio di TEV ricorrente nei primi 12 mesi dopo l'inizio del trattamento. Sanguinamenti durante il periodo di trattamento sono stati segnalati per 48 pazienti (22,5%) nei primi 12 mesi. La maggior parte dei sanguinamenti era minore. In 3 pazienti (1,4%), un sanguinamento maggiore si è manifestato nei primi 12 mesi. Per 3 pazienti (1,4%), un sanguinamento CRNM è stato segnalato nei primi 12 mesi. Non vi sono stati decessi durante il trattamento. Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) ha sviluppato una sindrome post-trombotica (PTS) o peggioramento di PTS nei primi 12 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Uno studio che valutava l'assorbimento post-operatorio di dabigatran etexilato, 1-3 ore dopo l'intervento, ha dimostrato un assorbimento relativamente lento rispetto a quello riscontrato nei volontari sani, dimostrando un profilo concentrazione plasmatica-tempo senza elevati picchi di concentrazioni plasmatiche. Le concentrazioni plasmatiche al picco sono raggiunte 6 ore dopo la somministrazione in un periodo post-operatorio a causa di fattori quali anestesia, paresi intestinale ed effetti chirurgici, indipendentemente dalla formulazione orale del medicinale. In un ulteriore studio è stato dimostrato che un assorbimento lento e ritardato si manifesta solitamente solo il giorno

dell'intervento. Nei giorni successivi l'assorbimento di dabigatran è rapido con concentrazioni plasmatiche al picco raggiunte 2 ore dopo la somministrazione del medicinale.

Il cibo non altera la biodisponibilità di dabigatran etexilato, ma ritarda di 2 ore il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica al picco.

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

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

Distribuzione

È stato osservato un basso legame (34-35%), indipendente dalla concentrazione, di dabigatran alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione di dabigatran pari a 60-70 L supera il volume dei fluidi corporei totali indicando moderata distribuzione tissutale di dabigatran.

Biotrasformazione

Metabolismo ed escrezione di dabigatran sono stati studiati a seguito di somministrazione di una dose singola di dabigatran radiomarcato per via endovenosa a soggetti maschi sani. Dopo una dose endovenosa, la radioattività derivata da dabigatran era eliminata principalmente con le urine (85%). L'escrezione fecale era stimata essere il 6% della dose somministrata. Il recupero della radioattività totale era compreso fra 88 e 94% della dose somministrata entro 168 ore dalla somministrazione. Dabigatran è soggetto a coniugazione con la formazione di acilglucuronidi farmacologicamente attivi. Esistono quattro isomeri posizionali 1-O, 2-O, 3-O, 4-O degli acilglucuronidi ciascuno stimato per meno del 10% del dabigatran totale nel plasma. Tracce di altri metaboliti sono rilevabili solo con metodi analitici altamente sensibili. Dabigatran è eliminato principalmente in forma immodificata con le urine, ad una velocità di circa 100 mL/min corrispondente alla velocità di filtrazione glomerulare.

Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di dabigatran hanno mostrato un calo biesponenziale con un'emivita media terminale di 11 ore nei soggetti sani, anziani. Dopo dosi multiple è stata osservata un'emivita terminale di circa 12-14 ore. L'emivita era indipendente dalla dose. L'emivita è prolungata se la funzionalità renale è compromessa come mostrato nella tabella 16.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

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

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

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

velocità di filtrazione glomerulare (CLCr) [mL/min]	emivita gMedia (gCV%; intervallo) [h]
≥ 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

L'esposizione a dabigatran (al tempo di valle e di picco) è stata inoltre valutata in uno studio farmacocinetico prospettico in aperto randomizzato su pazienti affetti da FANV con compromissione renale grave (definita come clearance della creatinina [CLCr] pari a 15-30 mL/min) che assumevano dabigatran etexilato 75 mg due volte al giorno.

Questo regime posologico ha determinato una concentrazione media geometrica di valle di 155 ng/mL (gCV pari al 76,9%), misurata immediatamente prima della somministrazione della dose successiva e una concentrazione media geometrica di picco di 202 ng/mL (gCV pari al 70,6%) misurata due ore dopo la somministrazione dell'ultima dose.

La clearance di dabigatran per emodialisi è stata esaminata in 7 pazienti adulti con insufficienza renale cronica terminale (ESRD) senza fibrillazione atriale. La dialisi è stata condotta ad una velocità di flusso del dializzato di 700 mL/min, per una durata di quattro ore e ad una velocità di flusso sanguigno sia di 200 mL/min che di 350-390 mL/min. Ciò ha determinato una rimozione rispettivamente dal 50% al 60% delle concentrazioni di dabigatran. La quantità di sostanza rimossa per mezzo della dialisi è proporzionale alla velocità del flusso sanguigno fino a 300 mL/min. L'attività anticoagulante di dabigatran diminuiva con il ridursi delle concentrazioni plasmatiche e la relazione farmacocinetica/farmacodinamica non era alterata dalla procedura.

Pazienti anziani

Studi specifici di farmacocinetica di fase I condotti in soggetti anziani mostravano un aumento dal 40 al 60% dell'AUC e di più del 25% della C_{max} rispetto ai soggetti giovani.

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

Compromissione epatica

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

Peso corporeo

Le concentrazioni di dabigatran al tempo di valle erano più basse di circa il 20% nei pazienti adulti con peso corporeo > 100 kg rispetto ai pazienti con peso corporeo compreso tra 50 e 100 kg. La maggior parte dei pazienti (80,8%) aveva peso corporeo ≥ 50 kg e < 100 kg senza alcuna chiara differenza rilevabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I dati clinici disponibili in pazienti adulti di peso ≤ 50 kg sono limitati.

Genere

L'esposizione al principio attivo negli studi di prevenzione primaria degli episodi di TEV era circa dal 40% al 50% superiore nelle pazienti di sesso femminile e non è raccomandato un aggiustamento posologico.

Origine etnica

Non sono state osservate rilevanti differenze interetniche tra pazienti caucasici, afro-americani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardanti la farmacocinetica e la farmacodinamica di dabigatran.

Popolazione pediatrica

La somministrazione orale di dabigatran etexilato in accordo all'algoritmo definito da protocollo ha determinato un'esposizione al medicinale nel range osservato negli adulti con TVP/EP. Sulla base dell'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica degli studi DIVERSITY e 1160.108, le medie geometriche delle esposizioni al tempo di valle osservate erano pari rispettivamente a 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL e 99,1 ng/mL nei pazienti pediatrici con TEV da 0 a < 2 anni, da 2 a < 12 anni e da 12 a < 18 anni.

Interazioni farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

È stato osservato un effetto sulla fertilità femminile nella forma di diminuzione degli impianti ed aumento della perdita pre-impianto a dosi di 70 mg/kg (5 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti). A dosi tossiche per la madre (da 5 a 10 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti), nei ratti e nei conigli è stato osservato un calo del peso corporeo del feto e della vitalità con un aumento delle variazioni fetali. In uno studio pre- e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per la madre (dose corrispondente a un livello di esposizione plasmatica 4 volte superiore a quello osservato nei pazienti).

In uno studio di tossicità giovanile condotto in ratti Han Wistar, la mortalità è stata associata ad eventi di sanguinamento ad esposizioni simili a quelle con cui sono stati osservati sanguinamenti negli animali adulti. Nei ratti sia adulti sia giovani, la mortalità è ritenuta correlata all'attività farmacologica eccessiva di dabigatran associata a forze meccaniche esercitate durante la somministrazione e la manipolazione. I dati sulla tossicità giovanile non indicano né un' aumentata sensibilità alla tossicità né una tossicità specifica per gli animali giovani.

Negli studi di tossicità della durata della intera vita nei ratti e nei topi, non c'era evidenza di un potenziale tumorigeno di dabigatran fino a una dose massima di 200 mg/kg.

Dabigatran, la molecola attiva di dabigatran etexilato mesilato, è persistente nell'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Acido tartarico
Gomma arabica
Ipromellosa
Dimeticone 350
Talco
Idrossipropilcellulosa

Capsula
Carragenina
Potassio cloruro
Titanio diossido
Ipromellosa

Inchiostro nero per stampa
Gommalacca
Ferro ossido nero
Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister e flacone

3 anni

Una volta aperto il flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 4 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio divisibili per dose unitaria da 10 x 1 capsule rigide. Ogni confezione contiene 10, 30 o 60 capsule rigide.

Blister bianchi di alluminio divisibili per dose unitaria da 10 x 1 capsule rigide. Ogni confezione contiene 60 capsule rigide.

Flacone di polipropilene con tappo a vite contenente 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Quando si utilizzano le capsule di Pradaxa confezionate in blister, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- Un'unità del blister deve essere separata dal blister intero lungo la linea perforata.
- Il foglio di alluminio posto sulla parte posteriore deve essere sollevato e la capsula può essere estratta.
- La capsula rigida non deve essere spinta attraverso il foglio di alluminio del blister.
- Il foglio di alluminio del blister deve essere sollevato solo quando occorre una capsula rigida.

Quando si utilizzano le capsule rigide confezionate in flacone, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- Il flacone si apre premendo e ruotando il tappo.
- Dopo aver estratto la capsula, il tappo deve essere subito riposizionato sul flacone ed il flacone deve essere chiuso fermamente.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

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

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004
EU/1/08/442/017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2008
Data del rinnovo più recente: 8 gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 110 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule con testa color blu chiaro, opaco e corpo color blu chiaro, opaco di misura 1 (circa 19 x 7 mm) riempita con pellet di color giallognolo. Sulla testa è stampato il logo di Boehringer Ingelheim, sul corpo "R110".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

Per forme di dosaggio adeguate per l'età, vedere paragrafo 4.2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pradaxa capsule può essere utilizzato negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 8 anni che siano in grado di deglutire le capsule intere. Pradaxa granulato rivestito può essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 12 anni non appena il bambino è in grado di ingerire cibo morbido. Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale deve essere usato solamente nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Quando si passa da una formulazione a un'altra, può essere necessario modificare la dose prescritta. Deve essere prescritta la dose adatta in base al peso e all'età del bambino come indicato nella tabella relativa ai dosaggi di una formulazione.

Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica

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

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

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

*Per i pazienti con compromissione renale moderata che siano contemporaneamente trattati con verapamil vedere "Popolazioni speciali".

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

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

In tutti i pazienti e specialmente negli anziani (> 75 anni), dal momento che la compromissione renale può essere frequente in questo gruppo d'età:

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

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

Mancata assunzione di una dose

Si raccomanda di proseguire con le restanti dosi giornaliere di dabigatran etexilato alla stessa ora del giorno successivo.

Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

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

Switch

Da dabigatran etexilato a anticoagulanti parenterali:

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

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:

Bisogna sospendere l'anticoagulante parenterale ed iniziare dabigatran etexilato 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

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

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

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

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

Anziani

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

Peso

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

Genere

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

Popolazione pediatrica

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

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

Trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (TVP/EP)

Le dosi raccomandate di dabigatran etexilato nella prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale, TVP ed EP sono illustrate in tabella 2.

Tabella 2: Dosi raccomandate per la prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale, TVP ed EP

	Dose raccomandata
Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio	Dabigatran etexilato 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno
Trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (TVP/EP)	Dabigatran etexilato 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno, successivamente al trattamento con un anticoagulante parenterale somministrato per almeno 5 giorni
<u>Raccomandazione di riduzione della dose</u>	
Pazienti di età ≥ 80 anni	Dose giornaliera di dabigatran etexilato 220 mg, come una capsula da 110 mg due volte al giorno
Pazienti in trattamento concomitante con verapamil	
<u>Riduzione della dose da prendere in considerazione</u>	
Pazienti di età compresa tra 75 e 80 anni	La dose giornaliera di dabigatran etexilato di 300 mg o di 220 mg deve essere identificata su base individuale valutando il rischio tromboembolico e il rischio di sanguinamento
Pazienti con compromissione renale moderata (CLCr 30-50 mL/min)	
Pazienti con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo	
Altri pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento	

Per TVP/EP, la raccomandazione all'uso di 220 mg di dabigatran etexilato assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno si basa su valutazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, infatti Pradaxa 110 mg non è stato studiato in questo setting clinico. Vedere ulteriori informazioni ai paragrafi 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2 di seguito.

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

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

In tutti i pazienti e specialmente negli anziani (> 75 anni), dal momento che la compromissione renale può essere frequente in questo gruppo d'età:

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

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

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

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

Durata del trattamento

La durata del trattamento con dabigatran etexilato nella prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale, TVP ed EP è illustrata in tabella 3.

Tabella 3: Durata del trattamento per la prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale e TVP/EP

Indicazione	Durata del trattamento
Prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale	La terapia deve essere continuata a lungo termine.
TVP/EP	La durata della terapia deve essere stabilita dopo un'attenta valutazione del beneficio della terapia rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). La scelta della terapia di breve durata (almeno 3 mesi) si deve basare su fattori di rischio transitorio (ad esempio recente intervento, trauma, immobilizzazione) e quelle di più lunga durata su fattori di rischio permanente o TVP idiopatica o EP.

Mancata assunzione di una dose

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

Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

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

Switch

Da dabigatran etexilato a anticoagulanti parenterali:

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

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:

Bisogna sospendere l'anticoagulante parenterale ed iniziare dabigatran etexilato 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

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

L'inizio della terapia con l'AVK deve essere regolato sulla base della CLCr secondo le seguenti indicazioni:

- $CLCr \geq 50$ mL/min, si deve iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato
- $CLCr \geq 30$ -< 50 mL/min, si deve iniziare l'AVK 2 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato

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

Da AVK a dabigatran etexilato:

L'AVK deve essere sospeso. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena l'INR sia < 2.0.

Cardioversione (prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale)

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

Ablazione transcateretere per fibrillazione atriale (prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale)

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

Intervento coronarico percutaneo (PCI) con stent (prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale)

I pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che si sottopongono a PCI con stent possono essere trattati con dabigatran etexilato in associazione con antiaggreganti piastrinici una volta raggiunta l'emostasi (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Anziani

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

Pazienti a rischio di sanguinamento

I pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2) devono essere sottoposti ad un'attenta osservazione clinica (ricerca di segni di sanguinamento o anemia). L'aggiustamento della dose deve essere deciso a discrezione del medico, dopo la valutazione del

beneficio e del rischio potenziale per singolo paziente (vedere tabella 2 sopra riportata). Un test di coagulazione (vedere paragrafo 4.4) può aiutare ad identificare i pazienti con un maggior rischio di sanguinamento dovuto a un' aumentata esposizione a dabigatran. Quando è identificata un' eccessiva esposizione a dabigatran in pazienti ad elevato rischio di sanguinamento, si raccomanda una dose ridotta pari a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno. Quando si verifica un sanguinamento clinicamente rilevante, il trattamento deve essere interrotto.

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

Compromissione renale

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

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

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

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

Si raccomandano delle riduzioni della dose per i pazienti in trattamento concomitante con verapamil (vedere tabella 2 sopra riportata e paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso dabigatran etexilato e verapamil devono essere assunti insieme.

Peso

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

Genere

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

Popolazione pediatrica

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

Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici

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

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

La dose raccomandata di dabigatran etexilato capsule è basata sul peso e sull'età del paziente, come illustrato nella tabella 4. La dose deve essere aggiustata in base al peso e all'età man mano che il trattamento prosegue.

Per le combinazioni di peso ed età non elencate nella tabella di dosaggio non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla posologia.

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

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

Dosi singole che richiedono combinazioni di più di una capsula:

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

Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento

Prima di iniziare il trattamento, deve essere stimata la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) utilizzando la formula di Schwartz (metodo utilizzato per la valutazione della creatinina da verificare presso il laboratorio locale).

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti pediatrici con un eGFR < 50 mL/min/1,73 m² è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con un eGFR ≥ 50 mL/min/1,73 m² devono essere trattati con la dose definita alla tabella 4.

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

Durata del trattamento

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

Mancata assunzione di una dose

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

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

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

Switch

Da dabigatran etexilato a anticoagulanti parenterali:

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

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:

Bisogna sospendere l'anticoagulante parenterale ed iniziare dabigatran etexilato 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

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

I pazienti devono iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato. Poiché dabigatran etexilato influisce sul valore del rapporto internazionale normalizzato (INR), lo stesso rifletterà meglio l'effetto dell'AVK solo dopo che siano trascorsi almeno 2 giorni dalla sospensione di dabigatran etexilato. Fino ad allora i valori di INR devono essere interpretati con cautela.

Da AVK a dabigatran etexilato:

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

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Le capsule possono essere assunte con o senza cibo. Le capsule devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua, per facilitare il rilascio a livello gastrico.

I pazienti devono essere istruiti a non aprire le capsule poiché ciò può causare un aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Compromissione renale severa (CLCr < 30 mL/min) nei pazienti adulti
- eGFR < 50 mL/min/1,73 m² nei pazienti pediatrici
- Sanguinamento attivo clinicamente significativo
- Lesioni o condizioni, se considerate un fattore di rischio significativo di sanguinamento maggiore. Possono includere ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspaniali o intracerebrali
- Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina ecc.), derivati dell'eparina

(fondaparinux ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, apixaban ecc.) fatta eccezione per specifiche circostanze. Tra queste il cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso oppure durante l'ablazione transcateretere per fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.5).

- Compromissione epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza
- Trattamento concomitante con i seguenti forti inibitori della P-gp: ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo, dronedarone e l'associazione a dose fissa glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.5)
- Protesi valvolari cardiache che richiedano trattamento anticoagulante (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio emorragico

Dabigatran etexilato deve essere utilizzato con cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento o quando usato in concomitanza con medicinali che alterano l'emostasi attraverso l'inibizione della aggregazione piastrinica. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia. Un'improvvisata caduta dei valori di emoglobina e/o dell'ematocrito o della pressione arteriosa deve indurre alla ricerca del sito di sanguinamento.

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

Negli studi clinici, dabigatran etexilato è stato associato ad una più alta incidenza di sanguinamento maggiore gastrointestinale (GI). Un aumento del rischio è stato osservato negli anziani (≥ 75 anni) con la posologia di 150 mg somministrata due volte al giorno. Ulteriori fattori di rischio (vedere anche la tabella 5) comprendono l'assunzione concomitante di antiaggreganti piastrinici come clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA) o antinfiammatori non steroidei (FANS), come anche la presenza di esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo.

Fattori di rischio

La tabella 5 riassume i fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

Tabella 5: Fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

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

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

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

Precauzioni e gestione del rischio emorragico

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

Valutazione del rapporto beneficio/rischio

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

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

Stretto controllo clinico

È raccomandata un'attenta osservazione clinica per la ricerca di segni di sanguinamento o anemia durante il trattamento, soprattutto se i fattori di rischio sono combinati (vedere tabella 5 sopra riportata). È richiesta particolare cautela quando dabigatran etexilato viene somministrato in modo concomitante a verapamil, amiodarone, chinidina o claritromicina (inibitori della P-gp), soprattutto quando si verifichi un sanguinamento e con particolare attenzione nel caso di pazienti con funzione renale ridotta (vedere paragrafo 4.5).

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

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

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

Quando si verifica un grave sanguinamento il trattamento deve essere sospeso, l'origine del sanguinamento analizzata e si può considerare l'uso dell'inattivatore specifico (idarucizumab nei pazienti adulti. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

Uso di inibitori della pompa protonica

Si può considerare la somministrazione di un inibitore della pompa protonica (PPI) per prevenire il sanguinamento gastrointestinale (GI). Nel caso dei pazienti pediatrici occorre seguire le raccomandazioni per gli inibitori della pompa protonica riportate nell'etichetta locale.

Parametri di laboratorio relativi alla coagulazione

Anche se questo medicinale non richiede un monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione, può essere utile la valutazione dell'effetto anticoagulante correlato a dabigatran per rilevare un'esposizione eccessivamente alta a dabigatran in presenza di ulteriori fattori di rischio.

Il tempo di trombina su plasma diluito (dTT), il tempo di ecarina (ECT), il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono fornire informazioni utili, ma i risultati devono essere interpretati con cautela data la variabilità tra i test (vedere paragrafo 5.1).

Il test INR (rapporto internazionale normalizzato) non è attendibile nei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato e sono stati riportati falsi positivi di innalzamento dell'INR. Pertanto il test INR non deve essere effettuato.

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

Tabella 6: Valori limite di soglia in pazienti adulti al tempo di valle dei test di coagulazione che possono essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento

Test (valore di valle)	Indicazione	
		Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica
dTT [ng/mL]	> 67	> 200
ECT [x-volte maggiore del limite superiore della norma]	Non ci sono dati	> 3
aPTT [x-volte maggiore del limite superiore della norma]	> 1,3	> 2
INR	Non deve essere effettuato	Non deve essere effettuato

Utilizzo di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto

Può essere considerato l'utilizzo di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto se il paziente presenta un dTT, ECT o un aPTT al di sotto del limite superiore della norma (ULN), in accordo all'intervallo di riferimento locale.

Chirurgia e interventi

I pazienti in trattamento con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a intervento chirurgico o a procedure invasive sono esposti a un aumentato rischio di sanguinamento. Pertanto gli interventi chirurgici possono richiedere la sospensione temporanea di dabigatran etexilato.

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

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

Intervento chirurgico o procedure di emergenza

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

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

Intervento chirurgico o procedure subacute

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso. L'operazione/intervento, se possibile, deve essere rimandato almeno fino a 12 ore dopo l'ultima dose assunta. Se l'intervento non può essere rimandato può verificarsi un maggior rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto all'urgenza dell'intervento.

Chirurgia elettiva

Se possibile, dabigatran etexilato deve essere sospeso almeno 24 ore prima di procedure invasive o chirurgiche. Nei pazienti esposti ad un maggior rischio di sanguinamento o nella chirurgia maggiore dove può essere necessaria una completa emostasi, considerare la sospensione di dabigatran etexilato 2-4 giorni prima dell'intervento chirurgico.

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

Tabella 7: Regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti adulti

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

Le regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici sono riassunte alla tabella 8.

Tabella 8: Regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici

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

Anestesia spinale/anestesia epidurale/puntura lombare

Procedure quali l'anestesia spinale richiedono funzioni emostatiche normali.

Il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato nei casi di puntura traumatica o ripetuta e dall'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente dei segni neurologici e sintomi di ematoma spinale o epidurale.

Fase post-operatoria

Il trattamento con dabigatran etexilato deve essere ripreso/iniziato non appena possibile dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, purché sia stato stabilito che la situazione clinica consente un'adeguata emostasi.

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

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

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

Chirurgia per frattura dell'anca

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

Compromissione epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati, al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (ULN), sono stati esclusi dagli studi clinici principali. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti e pertanto l'uso di dabigatran etexilato non è raccomandato in questa popolazione. È controindicato in caso di compromissione epatica o di malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza (vedere paragrafo 4.3).

Interazioni con induttori della P-gp

Con la somministrazione concomitante di induttori della P-gp si può prevedere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pertanto la somministrazione contemporanea deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), tra cui dabigatran etexilato, non sono raccomandati nei pazienti con storia pregressa di trombosi ai quali è diagnosticata la sindrome antifosfolipidica. In particolare, per pazienti triplo-positivi (per anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), il trattamento con DOAC può essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

Infarto miocardico (IM)

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

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

Nello studio RE-SONATE, che confrontava dabigatran etexilato a placebo, l'incidenza di IM era 0,1% per i pazienti in trattamento con dabigatran etexilato e 0,2% per i pazienti che ricevevano placebo.

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

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

Popolazione pediatrica

Per alcuni pazienti pediatrici molto specifici, ad esempio quelli con patologie dell'intestino tenue che possono influire sull'assorbimento, deve essere considerato l'uso di un anticoagulante con somministrazione per via parenterale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni del trasportatore

Dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-gp. La somministrazione concomitante con inibitori della P-gp (vedere tabella 9) è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.

Se non diversamente prescritto in modo specifico, è richiesto uno stretto controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran sia co-somministrato con forti inibitori della P-gp. In associazione con alcuni inibitori della P-gp possono rendersi necessarie delle riduzioni della dose (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

Tabella 9: Interazioni del trasportatore

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

Verapamil	<p>Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato co-somministrato con verapamil per via orale, la C_{max} e l'AUC di dabigatran aumentavano, ma le dimensioni di questo cambiamento variavano in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di verapamil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p> <p>L'aumento massimo di esposizione a dabigatran è stato osservato con la prima dose di una formulazione a rilascio immediato di verapamil, somministrata un'ora prima dell'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa 2,8 volte e dell'AUC di circa 2,5 volte). L'effetto era progressivamente diminuito con la somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato (aumento della C_{max} di circa 1,9 volte e dell'AUC di circa 1,7 volte) o con la somministrazione di dosi multiple di verapamil (aumento della C_{max} di circa 1,6 volte e aumento dell'AUC di circa 1,5 volte).</p> <p>Non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa 1,1 volte e aumento dell'AUC di circa 1,2 volte). Ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore.</p>
Amiodarone	<p>Quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con una dose singola orale di 600 mg di amiodarone, la quantità e la velocità di assorbimento di amiodarone e del suo metabolita attivo DEA sono rimaste essenzialmente immutate. L'AUC e la C_{max} di dabigatran sono aumentate di circa 1,6 volte e 1,5 volte rispettivamente. Considerando la lunga emivita di amiodarone, la potenziale interazione può perdurare per settimane dopo la sospensione di amiodarone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p>
Chinidina	<p>Chinidina è stata somministrata a dosi di 200 mg ogni 2 ore fino ad una dose totale di 1.000 mg. Dabigatran etexilato è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi, al terzo giorno con o senza chinidina. L'$AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate rispettivamente in media di 1,53 volte e di 1,56 volte, con la somministrazione concomitante di chinidina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p>
Claritromicina	<p>Quando claritromicina (500 mg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione a dabigatran etexilato in volontari sani, è stato osservato un aumento dell'AUC di circa 1,19 volte e della C_{max} di circa 1,15 volte.</p>
Ticagrelor	<p>Quando una dose singola di 75 mg di dabigatran etexilato è stata somministrata contemporaneamente a una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor, l'AUC e la C_{max} di dabigatran sono aumentate rispettivamente di 1,73 e di 1,95 volte. Dopo somministrazione multipla di 90 mg di ticagrelor bid l'aumento dell'esposizione a dabigatran è di 1,56 e di 1,46 volte rispettivamente per la C_{max} e l'AUC.</p> <p>La somministrazione concomitante di una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor e di 110 mg di dabigatran etexilato (allo stato stazionario) aumentava la $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran rispettivamente di 1,49 volte e di 1,65 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Quando una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor veniva somministrata 2 ore dopo la somministrazione di dabigatran etexilato 110 mg (allo stato stazionario), l'aumento della $AUC_{\tau,ss}$ e della $C_{max,ss}$ di dabigatran si riduceva rispettivamente a 1,27 volte ed a 1,23 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Questa somministrazione scaglionata è quella raccomandata per cominciare ticagrelor con una dose iniziale.</p> <p>La somministrazione concomitante di 90 mg di ticagrelor bid (dose di mantenimento) con 110 mg di dabigatran etexilato aumentava la $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ aggiustate di dabigatran rispettivamente di 1,26 volte e di 1,29 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato.</p>

Posaconazolo	Anche posaconazolo in parte inibisce la P-gp, ma non è stato studiato clinicamente. La co-somministrazione di dabigatran etexilato e posaconazolo deve essere effettuata con cautela.
<i>Induttori della P-gp</i>	
<i>Uso concomitante da evitare</i>	
es. rifampicina, erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina o fenitoina	È atteso che la somministrazione concomitante riduca le concentrazioni di dabigatran. La pre-somministrazione dell'induttore rifampicina ad una dose di 600 mg una volta al giorno per 7 giorni ha ridotto il picco totale di dabigatran e l'esposizione totale rispettivamente del 65,5% e del 67%. L'effetto induttore era diminuito determinando un'esposizione a dabigatran vicina al valore di riferimento entro il settimo giorno successivo alla sospensione del trattamento con rifampicina. Dopo ulteriori 7 giorni non sono stati osservati incrementi della biodisponibilità.
<i>Inibitori della proteasi come ritonavir</i>	
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
es. ritonavir e le sue associazioni con altri inibitori della proteasi	Questi influiscono sulla P-gp (sia come inibitori che come induttori). Poiché non sono stati studiati, l'uso concomitante con dabigatran etexilato non è raccomandato.
<i>Substrato della P-gp</i>	
Digossina	In uno studio condotto su 24 soggetti sani, quando dabigatran etexilato è stato somministrato in associazione a digossina non sono state osservate modifiche dell'esposizione a digossina né alterazioni cliniche significative dell'esposizione a dabigatran.

Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

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

Dai dati raccolti nello studio di fase III RE-LY (vedere paragrafo 5.1) è stato osservato che l'uso concomitante di altri anticoagulanti orali o parenterali aumenta l'incidenza di sanguinamenti maggiori di circa 2,5 volte, sia con dabigatran etexilato che con warfarin, soprattutto durante il passaggio da un anticoagulante ad un altro (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, l'uso concomitante di antiaggreganti, ASA o clopidogrel, ha approssimativamente raddoppiato l'incidenza di sanguinamenti maggiori sia con dabigatran etexilato che con warfarin (vedere paragrafo 4.4).

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

Tabella 10: Interazioni con anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

FANS	I FANS somministrati come analgesici a breve durata d'azione hanno mostrato di non essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento quando somministrati in concomitanza a dabigatran etexilato. Nello studio RE-LY, l'uso di FANS aumentava il rischio di sanguinamento di circa il 50% sia con dabigatran etexilato che con warfarin.
Clopidogrel	In volontari sani, giovani, di sesso maschile la somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e clopidogrel non determinava un ulteriore prolungamento dei tempi di sanguinamento capillare rispetto a clopidogrel in monoterapia. Inoltre, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ e le misure di coagulazione per l'effetto di dabigatran o l'inibizione dell'aggregazione piastrinica come misura dell'effetto di clopidogrel sono rimaste essenzialmente immutate confrontando il trattamento combinato e i rispettivi mono-trattamenti. Con una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate di circa il 30-40% (vedere paragrafo 4.4).
ASA	La co-somministrazione di ASA e di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno può aumentare il rischio di ogni tipo di sanguinamento dal 12% al 18% e 24% con 81 mg e 325 mg di ASA rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).
EBPM	L'uso concomitante di EBPM quale enoxaparina e dabigatran etexilato non è stato valutato in modo specifico. Dopo il passaggio da un trattamento di 3 giorni con 40 mg di enoxaparina somministrati una volta al giorno per via s.c., 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di enoxaparina l'esposizione a dabigatran era lievemente inferiore rispetto a quella successiva alla somministrazione di dabigatran etexilato da solo (dose singola da 220 mg). È stata osservata una maggiore attività anti-FXa/FIIa dopo la somministrazione di dabigatran etexilato preceduta dal pre-trattamento con enoxaparina rispetto al trattamento con dabigatran etexilato da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto ad un effetto trainante del trattamento con enoxaparina ed è considerato non clinicamente rilevante. I risultati di altri test di attività anticoagulante correlata a dabigatran non erano modificati in modo significativo dal pre-trattamento con enoxaparina.

Altre interazioni**Tabella 11: Altre interazioni**

<u><i>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI)</i></u>	
SSRI e SNRI	Gli SSRI e gli SNRI hanno incrementato il rischio di sanguinamento in tutti i gruppi di trattamento dello studio RE-LY.
<u><i>Sostanze che influenzano il pH gastrico</i></u>	
Pantoprazolo	Quando Pradaxa è stato somministrato in associazione a pantoprazolo, è stata osservata una riduzione di circa il 30% dell'AUC di dabigatran. Pantoprazolo ed altri inibitori della pompa protonica (PPI) sono stati co-somministrati con Pradaxa negli studi clinici e il trattamento concomitante con PPI non ha mostrato una riduzione dell'efficacia di Pradaxa.
Ranitidina	La somministrazione di ranitidina con dabigatran etexilato non ha effetti clinicamente rilevanti sull'assorbimento di dabigatran.

Interazioni legate al profilo metabolico di dabigatran etexilato e dabigatran

Dabigatran etexilato e dabigatran non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi umani del citocromo P450. Pertanto non sono attese interazioni con medicinali correlati e dabigatran.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Pradaxa in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Pradaxa non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario.

Allattamento

Non vi sono dati clinici riguardanti gli effetti di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Pradaxa.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo.

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Dabigatran etexilato è stato valutato in studi clinici complessivamente in circa 64.000 pazienti; di questi, circa 35.000 sono stati trattati con dabigatran etexilato. In totale circa il 9% dei pazienti trattati per la chirurgia elettiva di anca o ginocchio (trattamento a breve termine fino a 42 giorni), il 22% dei pazienti con fibrillazione atriale trattati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica (trattamento a lungo termine fino a 3 anni), il 14% dei pazienti

trattati per TVP/EP e il 15% dei pazienti trattati per la prevenzione di TVP/EP hanno manifestato reazioni avverse.

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

Poiché le popolazioni di pazienti trattati nelle tre indicazioni non sono confrontabili e gli eventi di sanguinamento sono distribuiti in diverse Classificazione per Sistemi e Organi (SOC), nelle successive tabelle 13-17 è riportata una descrizione sommaria degli episodi di sanguinamento maggiore e sanguinamento di qualsiasi tipo, suddivisi per indicazione.

Sebbene sia avvenuto con bassa frequenza negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 12 mostra le reazioni avverse identificate dagli studi e dai dati di post-marketing nelle indicazioni prevenzione primaria di TEV dopo chirurgia di sostituzione di anca o ginocchio, prevenzione di ictus tromboembolico ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale, trattamento e prevenzione di TVP/EP. Sono ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 12 Reazioni avverse

	Frequenza		
SOC / Termine preferito	Prevenzione primaria di TEV dopo chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio	Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale	Trattamento di TVP/EP e prevenzione di TVP/EP
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Non comune	Comune	Non comune
Calo dell'emoglobina	Comune	Non comune	Non nota
Trombocitopenia	Raro	Non comune	Raro
Calo dell'ematocrito	Non comune	Raro	Non nota
Neutropenia	Non nota	Non nota	Non nota
Agranulocitosi	Non nota	Non nota	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			
Ipersensibilità al medicinale	Non comune	Non comune	Non comune
Rash cutaneo	Raro	Non comune	Non comune
Prurito	Raro	Non comune	Non comune
Reazione anafilattica	Raro	Raro	Raro
Angioedema	Raro	Raro	Raro
Orticaria	Raro	Raro	Raro
Broncospasmo	Non nota	Non nota	Non nota
Patologie del sistema nervoso			
Emorragia intracranica	Raro	Non comune	Raro
Patologie vascolari			

Ematoma	Non comune	Non comune	Non comune
Emorragia	Raro	Non comune	Non comune
Emorragie dalle ferite	Non comune	–	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Epistassi	Non comune	Comune	Comune
Emottisi	Raro	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali			
Emorragia gastrointestinale	Non comune	Comune	Comune
Dolore addominale	Raro	Comune	Non comune
Diarrea	Non comune	Comune	Non comune
Dispepsia	Raro	Comune	Comune
Nausea	Non comune	Comune	Non comune
Emorragia rettale	Non comune	Non comune	Comune
Emorragia emorroidale	Non comune	Non comune	Non comune
Ulcera gastrointestinale, inclusa ulcera esofagea	Raro	Non comune	Non comune
Gastroesofagite	Raro	Non comune	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Raro	Non comune	Non comune
Vomito	Non comune	Non comune	Non comune
Disfagia	Raro	Non comune	Raro
Patologie epatobiliari			
Funzionalità epatica alterata / Test di funzionalità epatica alterati	Comune	Non comune	Non comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune	Non comune	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune	Non comune	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Non comune	Raro	Non comune
Iperbilirubinemia	Non comune	Raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Emorragia cutanea	Non comune	Comune	Comune
Alopecia	Non nota	Non nota	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Emartrosi	Non comune	Raro	Non comune
Patologie renali e urinarie			
Emorragia genitourinaria, inclusa ematuria	Non comune	Comune	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Emorragia al sito di iniezione	Raro	Raro	Raro
Emorragia al sito di inserzione del catetere	Raro	Raro	Raro
Sanguinamento	Raro	–	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			
Emorragia traumatica	Non comune	Raro	Non comune
Emorragia al sito di incisione	Raro	Raro	Raro
Ematoma post-procedurale	Non comune	–	–
Emorragia post-procedurale	Non comune	–	
Anemia post-operatoria	Raro	–	–
Suppurazione post-procedurale	Non comune	–	–

Secrezione dalle ferite	Non comune	–	–
Procedure mediche e chirurgiche			
Drenaggio della ferita	Raro	–	–
Drenaggio post-procedurale	Raro	–	–

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sanguinamenti

A causa dell'attività farmacologica di dabigatran etexilato, il suo uso può essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento occulto o palese in qualsiasi tessuto o organo. I segni, i sintomi e la gravità (compreso il decesso) variano in relazione al sito di localizzazione e al grado o all'estensione del sanguinamento e/o dell'anemia. Negli studi clinici, sanguinamenti delle mucose (ad esempio, gastrointestinale, genitourinaria) sono stati osservati più frequentemente durante il trattamento con dabigatran etexilato a lungo termine rispetto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre a un adeguato monitoraggio clinico, gli esami di laboratorio per l'emoglobina/ematocrito possono essere utili per poter rilevare sanguinamenti occulti. Il rischio di sanguinamenti può aumentare in alcuni gruppi di pazienti, ad esempio i pazienti con compromissione renale moderata e/o in trattamento concomitante con medicinali che influenzano l'emostasi o i potenti inibitori della P-gp (vedere paragrafo 4.4 Rischio emorragico). Possono presentarsi complicazioni emorragiche come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiore di origine non nota, dispnea e shock di origine non nota.

Note complicanze delle emorragie come sindrome compartimentale e insufficienza renale acuta dovuta a ipoperfusione e nefropatia da anticoagulanti nei pazienti con fattori di rischio predisponenti sono state riportate per dabigatran etexilato. Pertanto, nella valutazione della condizione di qualsiasi paziente trattato con anticoagulanti si deve tener conto della possibilità di emorragia. In caso di sanguinamento non controllato, per i pazienti adulti è disponibile un inattivatore specifico, idarucizumab, per dabigatran (vedere paragrafo 4.9).

Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica

La tabella 13 riporta il numero (%) di pazienti in cui si sono verificate reazioni avverse di sanguinamento durante il periodo di trattamento di prevenzione di TEV nei due studi clinici principali, in accordo alla dose.

Tabella 13 Numero (%) di pazienti in cui si sono verificate reazioni avverse di sanguinamento

	Dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno N (%)	Dabigatran etexilato 220 mg una volta al giorno N (%)	Enoxaparina N (%)
Trattati	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Sanguinamento maggiore	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Qualsiasi sanguinamento	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

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

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

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

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Sanguinamento maggiore	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Sanguinamento intracranico	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Sanguinamento GI	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Sanguinamento fatale	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Sanguinamento minore	1.566 (13,16%)	1.787 (14,85%)	1.931 (16,37%)
Qualsiasi sanguinamento	1.759 (14,78%)	1.997 (16,60%)	2.169 (18,39%)

I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno o 150 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente minore di sanguinamenti pericolosi per la vita e sanguinamenti intracranici rispetto ai soggetti trattati con warfarin [$p < 0,05$]. Entrambi i dosaggi di dabigatran etexilato mostravano anche un'incidenza di sanguinamento totale inferiore in modo statisticamente significativo. I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente minore di sanguinamenti maggiori rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 0,81 [$p = 0,0027$]). I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente maggiore di sanguinamenti GI rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 1,48 [$p = 0,0005$]). Questi effetti sono stati riscontrati principalmente in pazienti di età ≥ 75 anni.

I benefici clinici di dabigatran riguardo alla prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica e alla riduzione del rischio di ICH rispetto a warfarin si mantengono nei vari sottogruppi individuali, ad es. compromissione renale, età, uso concomitante di medicinali quali medicinali antiaggreganti o inibitori della P-gp. Mentre certi sottogruppi di pazienti sono esposti ad un aumentato rischio di sanguinamento maggiore quando trattati con un anticoagulante, il rischio di sanguinamento in eccesso per dabigatran è dovuto al sanguinamento GI, tipicamente riscontrato entro i primi 3-6 mesi successivi all'inizio della terapia con dabigatran etexilato.

Trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (trattamento di DVT/EP)

La tabella 15 mostra gli eventi di sanguinamento nell'analisi combinata degli studi pivotal RE-COVER e RE-COVER II che hanno testato il trattamento della TVP e dell'EP. Nell'analisi combinata dei suddetti studi gli endpoint primari di sicurezza relativi a sanguinamento maggiore, sanguinamento maggiore o clinicamente rilevante e qualsiasi sanguinamento erano significativamente più bassi che con warfarin ad un livello nominale alfa del 5%.

Tabella 15: Eventi di sanguinamento negli studi RECOVER e RECOVER II che hanno testato il trattamento della TVP e dell'EP

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin	Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza 95%)
Pazienti inclusi nell'analisi di sicurezza	2.456	2.462	
Eventi di sanguinamento maggiore	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36-0,99)
Sanguinamento Intracranico	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09-2,74)
Sanguinamento GI maggiore	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36-1,93)
Sanguinamento pericoloso per la vita	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19-2,36)
Eventi di sanguinamento maggiore/sanguinamenti cl clinicamente rilevanti	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45-0,71)
Qualsiasi sanguinamento	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59-0,77)
Qualsiasi sanguinamento GI	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90-1,82)

Gli eventi di sanguinamento per entrambi i trattamenti sono conteggiati dalla prima assunzione di dabigatran etexilato o warfarin, dopo sospensione della terapia parenterale (solo il periodo di trattamento orale). Ciò include tutti gli eventi di sanguinamento che si sono verificati durante il trattamento con dabigatran etexilato. Sono inclusi tutti gli eventi di sanguinamento che si sono verificati durante il trattamento con warfarin, fatta eccezione per quelli verificatisi durante il periodo di sovrapposizione fra warfarin e la terapia parenterale.

La tabella 16 mostra gli eventi di sanguinamento nello studio pivotal RE-MEDY che ha testato la prevenzione della TVP e dell'EP. Alcuni eventi di sanguinamento (maggiore, clinicamente rilevante e qualsiasi sanguinamento) erano significativamente inferiori ad un livello nominale alfa del 5% nei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato, rispetto ai pazienti in trattamento con warfarin.

Tabella 16: Eventi di sanguinamento nello studio REMEDY che ha testato la prevenzione della TVP e dell'EP

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin	Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza 95%)
Pazienti trattati	1.430	1.426	
Eventi di sanguinamento maggiore	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25-1,16)
Sanguinamento intracranico	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Non calcolabile*
Sanguinamento GI maggiore	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Non calcolabile*
Sanguinamento pericoloso per la vita	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Non calcolabile*
Eventi di sanguinamento maggiore/sanguinamenti cl clinicamente rilevanti	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41, 0,72)
Qualsiasi sanguinamento	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61-0,83)
Qualsiasi sanguinamento GI	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87-2,20)

*HR non valutabile in quanto non c'è evento in una delle due coorti/trattamenti

La tabella 17 mostra gli eventi di sanguinamento nello studio pivotal RESONATE che ha testato la prevenzione della TVP e dell'EP. La percentuale della combinazione di sanguinamenti maggiori/clinicamente significativi e la percentuale di qualsiasi sanguinamento erano significativamente inferiori ad un livello nominale alfa del 5% nei pazienti che ricevevano placebo, rispetto ai pazienti in trattamento con dabigatran etexilato.

Tabella 17: Eventi di sanguinamento nello studio RESONATE che ha testato la prevenzione della TVP e dell'EP

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Placebo	Hazard ratio verso placebo (intervallo di confidenza 95%)
Pazienti trattati	684	659	
Eventi di sanguinamento maggiore	2 (0,3%)	0	Non calcolabile*
Sanguinamento intracranico	0	0	Non calcolabile*
Sanguinamento GI maggiore	2 (0,3%)	0	Non calcolabile*
Sanguinamento pericoloso per la vita	0	0	Non calcolabile*
Eventi di sanguinamento maggiore/sanguinamenti cl clinicamente rilevanti	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43-5,07)
Qualsiasi sanguinamento	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20-2,61)
Qualsiasi sanguinamento GI	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46-12,27)

*HR non valutabile in quanto non c'è evento in uno dei due trattamenti

Agranulocitosi e neutropenia

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

Popolazione pediatrica

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

In generale, si prevede che il profilo di sicurezza nei bambini sia uguale a quello negli adulti.

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

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 18 mostra le reazioni avverse identificate dagli studi sul trattamento di TEV e sulla prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici. Sono ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 18 Reazioni avverse

	Frequenza
SOC / Termine preferito	trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Anemia	Comune
Calo dell'emoglobina	Non comune
Trombocitopenia	Comune
Calo dell'ematocrito	Non comune
Neutropenia	Non comune
Agranulocitosi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità al medicinale	Non comune
Rash cutaneo	Comune
Prurito	Non comune
Reazione anafilattica	Non nota
Angioedema	Non nota
Orticaria	Comune
Broncospasmo	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Non comune
Patologie vascolari	
Ematoma	Comune
Emorragia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Comune
Emottisi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Emorragia gastrointestinale	Non comune
Dolore addominale	Non comune
Diarrea	Comune
Dispepsia	Comune
Nausea	Comune
Emorragia rettale	Non comune
Emorragia emorroidale	Non nota
Ulcera gastrointestinale, inclusa ulcera esofagea	Non nota
Gastroesofagite	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Vomito	Comune
Disfagia	Non comune
Patologie epatobiliari	
Funzionalità epatica alterata / Test di funzionalità epatica alterati	Non nota
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Comune
Iperbilirubinemia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia cutanea	Non comune
Alopecia	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emartrosi	Non nota

Patologie renali e urinarie	
Emorragia genitourinaria, inclusa ematuria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia al sito di iniezione	Non nota
Emorragia al sito di inserzione del catetere	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Emorragia traumatica	Non comune
Emorragia al sito di incisione	Non nota

Sanguinamenti

Nei due studi di fase III nell'indicazione trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici, un totale di 7 pazienti (2,1%) ha manifestato un sanguinamento maggiore, 5 pazienti (1,5%) un sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante e 75 pazienti (22,9%) un sanguinamento minore. La frequenza dei sanguinamenti era generalmente più alta nella fascia d'età più alta (da 12 a < 18 anni: 28,6%) rispetto alle fasce d'età più basse (dalla nascita a < 2 anni: 23,3%; da 2 a < 12 anni: 16,2%). I sanguinamenti maggiori o gravi, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sospetto di sovradosaggio, i test di coagulazione possono aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il test calibrato quantitativo del dTT o misurazioni ripetute del dTT consentono di prevedere entro quando saranno raggiunti certi livelli di dabigatran (vedere paragrafo 5.1) anche nel caso in cui siano state intraprese altre misure, ad es. la dialisi.

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

Gestione delle complicazioni emorragiche

Nell'eventualità di complicazioni emorragiche il trattamento con dabigatran etexilato deve essere sospeso e la causa del sanguinamento indagata. In funzione del quadro clinico, deve essere intrapreso un appropriato trattamento di sostegno quale l'emostasi chirurgica e il ripristino del volume ematico, a discrezione del medico.

Nelle situazioni in cui, per i pazienti adulti, si rende necessaria una rapida inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, è disponibile l'inattivatore specifico (idarucizumab) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di dabigatran. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4).

Possono essere presi in considerazione concentrati dei fattori della coagulazione (attivati o non attivati) o il fattore VIIa ricombinante. Ci sono alcune evidenze sperimentali che supportano il ruolo di

questi medicinali nel contrastare l'effetto anticoagulante di dabigatran, ma i dati sulla loro utilità in ambito clinico e anche sul possibile rischio di tromboembolismo da rebound sono molto limitati. I test di coagulazione possono diventare inattendibili successivamente alla somministrazione dei concentrati dei fattori della coagulazione indicati. Si deve esercitare cautela quando si interpretano i risultati di questi test. Si deve prendere in considerazione anche la somministrazione di concentrati di piastrine nel caso in cui si verifichi trombocitopenia o siano stati utilizzati antiaggreganti piastrinici a lunga durata di azione. Tutti i trattamenti sintomatici devono essere somministrati in accordo al giudizio del medico.

In funzione della disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori, deve essere considerata l'opportunità di consultare un esperto di coagulazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Poiché la trombina (serin proteasi) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione di trombi. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata a fibrina e l'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina.

Effetti farmacodinamici

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

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

Il Tempo di Trombina diluito (dT_T), saggio calibrato quantitativo, è un test che fornisce una stima della concentrazione plasmatica di dabigatran che può essere confrontata con le concentrazioni plasmatiche attese di dabigatran. Quando il test dT_T calibrato fornisce una concentrazione plasmatica di dabigatran al limite o al di sotto del limite di determinazione, deve essere preso in considerazione un ulteriore test di coagulazione quale il TT, l'ECT o l'aPTT.

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

Il test aPTT è ampiamente diffuso e fornisce un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'effetto anticoagulante raggiunto con dabigatran. Tuttavia il test aPTT è caratterizzato da sensibilità limitata e non è indicato per la quantificazione esatta dell'effetto anticoagulante, soprattutto ad elevate concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Sebbene valori elevati di aPTT debbano essere interpretati con cautela, un elevato valore di aPTT indica che il paziente è scoagulato.

In generale si può asserire che queste misurazioni dell'attività anticoagulante riflettono i livelli di dabigatran e possono fornire indicazioni per la valutazione del rischio di sanguinamento, cioè un

superamento del limite del 90° percentile dei livelli di dabigatran al tempo di valle o di aPTT misurato al tempo di valle (per i valori soglia di aPTT vedere paragrafo 4.4, tabella 6 sono considerati associati ad un rischio aumentato di sanguinamento).

Prevenzione primaria di TEV in chirurgia ortopedica

Allo stato stazionario (dopo 3 giorni) la media geometrica della concentrazione plasmatica di dabigatran al tempo di picco, misurata circa 2 ore dopo la somministrazione di 220 mg di dabigatran etexilato, era di 70,8 ng/mL, con un intervallo pari a 35,2-162 ng/mL (25°-75° percentile). La media geometrica della concentrazione di dabigatran al tempo di valle, misurata alla fine del periodo di somministrazione (cioè 24 ore dopo una dose di dabigatran da 220 mg), era mediamente di 22,0 ng/mL, con un intervallo pari a 13,0-35,7 ng/mL (25°-75° percentile).

In uno studio dedicato esclusivamente a pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina CLCr 30-50 mL/min) trattati con dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno, la media geometrica della concentrazione di dabigatran al tempo di valle, misurata alla fine del periodo di somministrazione, era mediamente di 47,5 ng/mL, con un intervallo pari a 29,6-72,2 ng/mL (25°-75° percentile).

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

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

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

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

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

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

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

Trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (TVP/EP)

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

- il 90° percentile delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, misurate al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente), era di circa 146 ng/mL,
- un ECT misurato al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente), maggiore di circa 2,3 volte il valore basale si riferisce al 90° percentile osservato per un prolungamento di ECT di 74 secondi,
- il 90° percentile dell'aPTT al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente) era 62 secondi, ovvero 1,8 volte rispetto al valore basale.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Origine etnica

Non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti tra pazienti caucasici, afro-americi, ispanici, giapponesi o cinesi.

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

In 2 ampi studi, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco, di conferma della dose, i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica elettiva maggiore (uno per intervento di sostituzione del ginocchio ed uno per intervento di sostituzione dell'anca) sono stati trattati con dabigatran etexilato 75 mg o 110 mg entro 1-4 ore dall'intervento e quindi con 150 o 220 mg una volta al giorno, essendo stata valutata normale l'emostasi, o con 40 mg di enoxaparina il giorno prima dell'intervento e quindi giornalmente. Nello studio RE-MODEL (sostituzione del ginocchio) la durata del trattamento è stata di 6-10 giorni e nello studio RE-NOVATE (sostituzione dell'anca) di 28 -35 giorni. Sono stati trattati rispettivamente un totale di 2.076 (sostituzione del ginocchio) e 3.494 (sostituzione dell'anca) pazienti.

L'insieme di tutti gli episodi di TEV (che comprendeva EP, TVP prossimale e distale, sia sintomatica che asintomatica rilevata con venografia di routine) e la mortalità per tutte le cause costituivano l'endpoint primario di entrambi gli studi. L'insieme di tutti gli episodi maggiori di TEV (che comprendeva EP e TVP prossimale sia sintomatica che asintomatica rilevata con venografia di routine) e la mortalità correlata a TEV costituivano un endpoint secondario considerato di maggior rilevanza clinica.

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato che l'effetto antitrombotico di dabigatran etexilato 220 mg e 150 mg era statisticamente non inferiore a quello di enoxaparina sugli episodi di TEV totali e sulla mortalità per tutte le cause. La stima dell'incidenza di episodi maggiori di TEV e di mortalità correlata a TEV per la dose da 150 mg era lievemente peggiore che per l'enoxaparina (tabella 19). Risultati migliori sono stati osservati con la dose da 220 mg dove la stima dell'incidenza di episodi maggiori di TEV era lievemente migliore che con l'enoxaparina (tabella 19).

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

Negli studi clinici di fase 3 non sono state riscontrate differenze in termini di efficacia e sicurezza fra uomini e donne.

Della popolazione di pazienti che ha partecipato agli studi RE-MODEL e RE-NOVATE (5.539 pazienti trattati), il 51% soffriva di ipertensione concomitante, il 9% di diabete concomitante, il 9% di coronaropatia concomitante e il 20% aveva una storia di insufficienza venosa. Nessuna di queste patologie ha mostrato di interferire sugli effetti di dabigatran sulla prevenzione di TEV o sulla frequenza di sanguinamento.

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

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

I dati degli endpoint di sanguinamenti giudicati maggiori sono elencati nella tabella 21 sotto riportata.

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

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

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

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

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

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg una volta al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
Pazienti trattati N	1.146	1.163	1.154
Numero di ESM N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ginocchio)			
Pazienti trattati N	679	703	694
Numero di ESM N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

L'evidenza clinica dell'efficacia di dabigatran etexilato deriva dallo studio RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, a gruppi paralleli che ha confrontato due dosi di dabigatran etexilato somministrato in cieco (110 mg e 150 mg due volte al giorno) rispetto a warfarin in aperto, in pazienti con fibrillazione atriale e a rischio da moderato a elevato di ictus ed embolia sistemica. L'obiettivo primario dello studio era determinare se dabigatran etexilato era non inferiore a warfarin nel ridurre il tasso dell'endpoint composito di ictus ed embolia sistemica. È stata valutata anche la superiorità statistica.

Nello studio RE-LY, sono stati randomizzati un totale di 18.113 pazienti, con un'età media di 71,5 anni e un punteggio CHADS₂ medio di 2,1. La popolazione di pazienti era composta al 64% da uomini, al 70% da caucasici e al 16% da asiatici. Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale media del tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR 2-3) era del 64,4% (TTR mediano 67%).

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

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

Tabella 22: Analisi dell'incidenza di ictus o embolia sistemica (endpoint primario) durante il periodo dello studio RE-LY

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Ictus e/o embolia sistemica			
Incidenza (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Rischio relativo rispetto a warfarin (IC 95%)	0,89 (0,73-1,09)	0,65 (0,52-0,81)	
valore di p per superiorità	p = 0,2721	p = 0,0001	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Tabella 23: Analisi dell'incidenza di ictus ischemico o emorragico durante il periodo dello studio RE-LY

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Ictus			
Incidenza (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,91 (0,74-1,12)	0,64 (0,51-0,81)	
valore di p	0,3553	0,0001	
Embolia sistemica			
Incidenza (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,71 (0,37-1,38)	0,61 (0,30-1,21)	
valore di p	0,3099	0,1582	
Ictus ischemico			
Incidenza (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	1,13 (0,89-1,42)	0,76 (0,59-0,98)	
valore di p	0,3138	0,0351	
Ictus emorragico			
Incidenza (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,31 (0,17-0,56)	0,26 (0,14-0,49)	
valore di p	0,0001	< 0,0001	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

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

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Mortalità per tutte le cause			
Incidenza (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,91 (0,80-1,03)	0,88 (0,77-1,00)	
valore di p	0,1308	0,0517	
Mortalità vascolare			
Incidenza (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,90 (0,77-1,06)	0,85 (0,72-0,99)	
valore di p	0,2081	0,0430	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Le tabelle 25-26 mostrano i risultati dell'endpoint primario di efficacia e di sicurezza nelle sottopopolazioni di maggiore rilevanza.

Per l'endpoint primario, ictus ed embolia sistemica, non sono stati individuati sottogruppi (cioè età, peso, genere, funzionalità renale, etnia, ecc.) con un diverso rapporto di rischio rispetto a warfarin.

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

Endpoint	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin
Età (anni)		
< 65	1,10 (0,64-1,87)	0,51 (0,26-0,98)
65 ≤ e < 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)
CLCr (mL/min)		
30 ≤ e < 50	0,89 (0,61-1,31)	0,48 (0,31-0,76)
50 ≤ e < 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)

Per l'endpoint primario di sicurezza sanguinamento maggiore, si è verificata un'interazione tra gli effetti del trattamento e l'età. Il rischio relativo di sanguinamento aumentava con l'età, con dabigatran rispetto a warfarin. Il rischio relativo era superiore in pazienti ≥ 75 anni. L'utilizzo concomitante degli antiaggreganti ASA o clopidogrel approssimativamente raddoppia l'incidenza di ESM sia con dabigatran etexilato che con warfarin. Non c'era interazione significativa con gli effetti del trattamento nei sottogruppi della funzionalità renale e del punteggio CHADS₂.

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

Endpoint	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin
Età (anni)		
< 65	0,32 (0,18-0,57)	0,35 (0,20-0,61)
65 ≤ e < 75	0,71 (0,56-0,89)	0,82 (0,66-1,03)
≥ 75	1,01 (0,84-1,23)	1,19 (0,99-1,43)
≥ 80	1,14 (0,86-1,51)	1,35 (1,03-1,76)
CLCr (mL/min)		
30 ≤ e < 50	1,02 (0,79-1,32)	0,94 (0,73-1,22)
50 ≤ e < 80	0,75 (0,61-0,92)	0,90 (0,74-1,09)
≥ 80	0,59 (0,43-0,82)	0,87 (0,65-1,17)
Utilizzo di ASA	0,84 (0,69-1,03)	0,97 (0,79-1,18)
Utilizzo di Clopidogrel	0,89 (0,55-1,45)	0,92 (0,57-1,48)

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

L'estensione dello studio RE-LY (RELY-ABLE) ha fornito ulteriori dati di sicurezza per una coorte di pazienti che ha continuato ad assumere la stessa dose di dabigatran etexilato in accordo al trattamento assegnato nello studio RE-LY. I pazienti erano eleggibili per lo studio RELY-ABLE se non avevano sospeso in modo permanente il medicinale in studio al momento della visita finale dello studio RE-LY. I pazienti arruolati hanno continuato a ricevere, in doppio cieco, la stessa dose di dabigatran etexilato alla quale erano stati randomizzati nello studio RE-LY, per un follow up prolungato fino a 43 mesi dopo RE-LY (follow up medio totale RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 anni). Sono stati arruolati 5.897 pazienti, che rappresentavano il 49% dei pazienti originariamente randomizzati a ricevere dabigatran etexilato nello studio RE-LY e l'86% dei pazienti eleggibili per RELY-ABLE.

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

L'incidenza degli eventi, inclusi gli eventi di sanguinamento maggiore e altri eventi di sanguinamento, è risultata coerente con quanto osservato nello studio RE-LY.

Dati degli studi non interventistici

Uno studio non interventistico (GLORIA-AF) ha raccolto in modo prospettico (nella sua seconda fase) dati di sicurezza ed efficacia in pazienti con FANV di nuova diagnosi, trattati con dabigatran etexilato in condizioni di real world. Lo studio includeva 4.859 pazienti che assumevano dabigatran etexilato (il 55% trattati con 150 mg bid, il 43% trattati con 110 mg bid, il 2% trattati con 75 mg bid). I pazienti sono stati sottoposti a follow-up per 2 anni. I punteggi CHADS₂ e HAS-BLED medi erano rispettivamente 1,9 e 1,2. Il tempo medio di follow-up durante la terapia è stato di 18,3 mesi. Si sono verificati 0,97 sanguinamenti maggiori per 100 anni-paziente. Sono stati segnalati 0,46 sanguinamenti potenzialmente fatali per 100 anni-paziente, 0,17 emorragie intracraniche per 100 anni-paziente e 0,60 sanguinamenti gastrointestinali per 100 anni-paziente. Si sono verificati 0,65 ictus per 100 anni-paziente.

Inoltre, in uno studio non interventistico [Graham DJ et al., Circulation 2015;131:157--164] in più di 134.000 pazienti anziani con FANV negli Stati Uniti (con un contributo di oltre 37.500 anni-paziente di tempo di follow-up durante la terapia) dabigatran etexilato (84% dei pazienti trattati con 150 mg bid, il 16% dei pazienti trattati con 75 mg bid) era associato ad un rischio ridotto di ictus ischemico (hazard ratio 0,80, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0,67-0,96), emorragia intracranica (hazard ratio 0,34, IC 0,26-0,46), mortalità (hazard ratio 0,86, IC 0,77-0,96) e aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (hazard ratio 1,28, IC 1,14-1,44) rispetto a warfarin. Non è stata riscontrata alcuna differenza per i sanguinamenti maggiori (hazard ratio 0,97, IC 0,88-1,07).

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

Pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) con stent

È stato condotto uno studio di fase IIIb, prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione degli endpoint in cieco (PROBE) su 2.725 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con stent (RE-DUAL PCI) volto a valutare la duplice terapia con dabigatran etexilato (110 mg o 150 mg bid) più clopidogrel o ticagrelor (antagonista di P2Y₁₂) verso la triplice terapia con warfarin (INR 2,0-3,0) più clopidogrel o ticagrelor ed aspirina. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg bid oppure dabigatran etexilato 150 mg bid o la triplice terapia con warfarin. I pazienti anziani al di fuori degli Stati Uniti (età ≥ 80 anni per tutti i paesi, età ≥ 70 anni per il Giappone) sono stati assegnati in modo randomizzato al gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg o al gruppo trattato con triplice terapia con warfarin. L'endpoint primario era un endpoint composito di sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti secondo la definizione ISTH.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del 15,4% (151 pazienti) nel gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg rispetto al 26,9% (264 pazienti) nel gruppo trattato con triplice terapia con warfarin (HR 0,52; IC al 95% 0,42, 0,63; P<0,0001 per la non inferiorità e P<0,0001 per la superiorità) e 20,2% (154 pazienti) nel gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg rispetto al 25,7% (196 pazienti) nel gruppo corrispondente trattato con triplice terapia con warfarin (HR 0,72; IC al 95% 0,58, 0,88; P<0,0001 per la non inferiorità e P=0,002 per la superiorità). Come parte dell'analisi descrittiva, i sanguinamenti maggiori secondo la definizione TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) sono stati inferiori in entrambi i gruppi trattati con la duplice terapia contenente dabigatran etexilato rispetto al gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin: 14 eventi (1,4%) nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg rispetto ai 37 eventi (3,8%) nel gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,37; IC al 95% 0,20, 0,68; P=0,002) e 16 eventi (2,1%) nel gruppo trattato con la duplice terapia contenente dabigatran etexilato 150 mg rispetto a 30 eventi (3,9%) nel gruppo corrispondente trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,51; IC al 95% 0,28, 0,93; P=0,03). Per entrambi i gruppi trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato sono stati riscontrati tassi più bassi di emorragia intracranica rispetto

al gruppo corrispondente trattato con la triplice terapia con warfarin: 3 eventi (0,3%) nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg rispetto a 10 eventi (1,0%) nel gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,30; IC al 95% 0,08, 1,07; P=0,06) e 1 evento (0,1%) nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg rispetto a 8 eventi (1,0%) nel gruppo corrispondente trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,12; IC al 95% 0,02, 0,98; P=0,047). L'incidenza dell'endpoint composito di efficacia relativo a mortalità, eventi tromboembolici (infarto del miocardio, ictus o embolia sistemica) o rivascolarizzazione non pianificata nei due gruppi combinati trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato non era inferiore al gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (rispettivamente 13,7% verso 13,4%; HR 1,04; IC al 95% 0,84, 1,29; P=0,0047 per la non inferiorità). Tra entrambi i gruppi trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato e il gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin non sono state rilevate differenze statistiche nei singoli componenti degli endpoint di efficacia.

Questo studio ha dimostrato che, nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a PCI con stent, il trattamento con la duplice terapia con dabigatran etexilato e un antagonista di P2Y12 ha ridotto in modo significativo il rischio di sanguinamenti rispetto al trattamento con la triplice terapia con warfarin, con una non inferiorità per gli eventi tromboembolici compositi.

Trattamento della TVP e dell'EP negli adulti (trattamento di TVP/EP)

L'efficacia e la sicurezza sono state studiate in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, gemelli, RE-COVER e RE-COVER II. Questi studi confrontavano dabigatran etexilato (150 mg bid) con warfarin (INR target 2,0-3,0) in pazienti con TVP e/o EP acuta. L'obiettivo primario di questi studi era determinare se dabigatran etexilato era non inferiore a warfarin nel ridurre il manifestarsi dell'endpoint primario composito di recidiva di TVP e/o EP sintomatica e di morti correlate entro i 6 mesi di trattamento.

Negli studi RE-COVER e RE-COVER II sono stati randomizzati in totale 5.153 pazienti e 5.107 sono stati trattati.

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

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

Tabella 27: Endpoint primari e secondari di efficacia (TEV comprende TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi combinata degli studi RECOVER e RECOVER II

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Pazienti trattati	2.553	2.554
Recidive di TEV sintomatiche e morti correlate a TEV	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza 95%)	1,09 (0,77-1,54)	
Endpoints secondari di efficacia		
Recidive di TEV sintomatiche e morti per tutte le cause	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Intervallo di confidenza 95%	3,52-5,13	3,34-4,91
TVP sintomatica	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Intervallo di confidenza 95%	1,29-2,35	1,09-2,08
EP sintomatica	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Intervallo di confidenza 95%	0,70-1,54	0,67-1,49
Morti correlate a TEV	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Intervallo di confidenza 95%	0,04-0,40	0,02-0,34
Morti per tutte le cause	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Intervallo di confidenza 95%	1,49-2,62	1,52-2,66

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

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

L'obiettivo dello studio RE-MEDY era di confrontare la sicurezza e l'efficacia di dabigatran etexilato per via orale (150 mg bid) con warfarin (INR target 2,0-3,0) per il trattamento a lungo termine e la prevenzione delle recidive di TVP sintomatiche e/o EP. Un totale di 2.866 pazienti sono stati randomizzati e 2.856 trattati. La durata del trattamento con dabigatran etexilato era compresa tra 6 e 36 mesi (mediana 534,0 giorni). Per i pazienti randomizzati a warfarin, il tempo mediano nell'intervallo terapeutico (INR 2,0-3,0) era il 64,9%.

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

Tabella 28: Endpoint primari e secondari di efficacia (TEV comprende TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi dello studio REMEDY

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Pazienti trattati	1.430	1.426
Recidive di TEV sintomatiche e morti correlate a TEV	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza 95%)	1,44 (0,78-2,64)	
Margine di non inferiorità	2,85	
Pazienti con evento a 18 mesi	22	17
Rischio cumulativo a 18 mesi (%)	1,7	1,4
Differenza di rischio verso warfarin (%)	0,4	
Intervallo di confidenza 95%		
Margine di non inferiorità	2,8	
Endpoint secondari di efficacia		
Recidive di TEV sintomatici e morti per tutte le cause	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Intervallo di confidenza 95%	2,12-3,95	1,77-3,48
TVP sintomatica	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Intervallo di confidenza 95%	0,69-1,90	0,49-1,55
EP sintomatica	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Intervallo di confidenza 95%	0,34-1,28	0,11-0,82
Morti correlate a TEV	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Intervallo di confidenza 95%	0,00-0,39	0,00-0,39
Morti per tutte le cause	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Intervallo di confidenza 95%	0,69-1,90	0,80-2,07

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

Lo studio RE-SONATE ha dimostrato che dabigatran etexilato era superiore al placebo nella prevenzione delle recidive di episodi di TVP/EP sintomatiche incluse morti per cause non spiegate, con una riduzione del rischio da 5,6% a 0,4% (riduzione relativa del rischio del 92% basata sull'hazard ratio) durante il periodo di trattamento ($p < 0,0001$). Tutte le analisi secondarie e di sensibilità dell'endpoint primario e tutti gli endpoint secondari hanno mostrato la superiorità di dabigatran etexilato sul placebo.

Lo studio includeva un periodo di follow-up osservazionale di 12 mesi dopo la conclusione del trattamento. Dopo la sospensione del trattamento l'effetto si è mantenuto fino alla fine del periodo di follow-up, indicando che l'effetto iniziale del trattamento con dabigatran etexilato è sostenuto. Non è stato osservato effetto rebound. Alla fine del periodo di follow-up gli eventi di TEV nei pazienti trattati con dabigatran etexilato erano il 6,9% rispetto al 10,7% nel gruppo trattato con placebo (hazard ratio 0,61 (IC 95% 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tabella 29: Endpoint primari e secondari di efficacia (TEV comprende TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi dello studio RE-SONATE

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Placebo
Pazienti trattati	681	662
Recidive di TEV sintomatiche e morti correlate	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Hazard ratio verso placebo (intervallo di confidenza 95%)	0,08 (0,02-0,25)	
Valore di p per superiorità	< 0,0001	
Endpoint secondari di efficacia		
Recidive di TEV sintomatiche e morti per tutte le cause	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Intervallo di confidenza 95%	0,09-1,28	3,97-7,62
TVP sintomatica	2 (0,3%)	23 (3,5%)
Intervallo di confidenza 95%	0,04-1,06	2,21-5,17
EP sintomatica	1 (0,1%)	14 (2,1%)
Intervallo di confidenza 95%	0,00-0,82	1,16-3,52
Morti correlate a TEV	0 (0)	0 (0)
Intervallo di confidenza 95%	0,00-0,54	0,00-0,56
Morti non spiegate	0 (0)	2 (0,3%)
Intervallo di confidenza 95%	0,00-0,54	0,04-1,09
Morti per tutte le cause	0 (0)	2 (0,3%)
Intervallo di confidenza 95%	0,00-0,54	0,04-1,09

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

Uno studio di fase II ha valutato dabigatran etexilato e warfarin in un totale di 252 pazienti che sono stati sottoposti in parte a impianto chirurgico recente di valvola meccanica (cioè sono stati arruolati durante il ricovero ospedaliero) e in parte a impianto chirurgico di valvola cardiaca meccanica da più di tre mesi. Sono stati osservati più eventi tromboembolici (soprattutto ictus e trombosi valvolare sintomatica/asintomatica) e più eventi di sanguinamento con dabigatran etexilato rispetto a warfarin. Nei pazienti dell'immediato post-operatorio i sanguinamenti maggiori si sono manifestati soprattutto come versamenti pericardici emorragici, in particolare nei pazienti che avevano iniziato dabigatran etexilato a breve distanza (cioè al giorno 3) dall'intervento chirurgico di impianto di protesi valvolare cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Studi clinici nella profilassi di TEV a seguito di chirurgia maggiore di sostituzione di articolazione Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio

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

Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici

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

In totale, sono stati randomizzati 267 pazienti. Di questi, 176 pazienti sono stati trattati con dabigatran etexilato e 90 pazienti in accordo alla SOC (1 paziente randomizzato non è stato trattato).

Centosessantotto pazienti avevano da 12 a meno di 18 anni di età, 64 pazienti da 2 a meno di 12 anni e 35 pazienti avevano un'età inferiore a 2 anni.

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

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

Per valutare la sicurezza di dabigatran etexilato nella prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni è stato condotto uno studio prospettico di coorte in aperto, a braccio singolo, multicentrico, di fase III (1160.108). L'arruolamento allo studio era consentito a pazienti che necessitavano di un'ulteriore anticoagulazione a causa della presenza di un fattore di rischio clinico dopo il completamento del trattamento iniziale per TEV confermato (da almeno 3 mesi) o dopo il completamento dello studio DIVERSITY. I pazienti idonei hanno ricevuto dosi aggiustate in base al peso e all'età di una formulazione appropriata per l'età (capsule, granulato rivestito o soluzione orale) di dabigatran etexilato fino alla risoluzione del fattore di rischio clinico o fino a un massimo di 12 mesi. Gli endpoint primari dello studio includevano la ricorrenza di TEV, sanguinamenti maggiori

e minori e la mortalità (complessiva e correlata ad eventi trombotici o tromboembolici) a 6 e 12 mesi. Gli eventi sono stati aggiudicati da un comitato indipendente in cieco. Complessivamente, 214 pazienti sono entrati nello studio; di questi, 162 pazienti dello stato di età 1 (da 12 a meno di 18 anni), 43 pazienti nello strato di età 2 (da 2 a meno di 12 anni) e 9 pazienti dello strato di età 3 (dalla nascita a meno di 2 anni). Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) ha sviluppato TEV ricorrente confermato all'aggiudicazione nei primi 12 mesi dopo l'inizio del trattamento. Sanguinamenti confermati all'aggiudicazione durante il periodo di trattamento sono stati segnalati per 48 pazienti (22,5%) nei primi 12 mesi. La maggior parte dei sanguinamenti era minore. In 3 pazienti (1,4%), un sanguinamento maggiore confermato dall'aggiudicazione si è manifestato nei primi 12 mesi. Per 3 pazienti (1,4%), un sanguinamento CRNM confermato all'aggiudicazione è stato segnalato nei primi 12 mesi. Non vi sono stati decessi durante il trattamento. Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) ha sviluppato una sindrome post-trombotica (PTS) o peggioramento di PTS nei primi 12 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Il cibo non altera la biodisponibilità di dabigatran etexilato, ma ritarda di 2 ore il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica al picco.

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

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

Distribuzione

È stato osservato un basso legame (34-35%), indipendente dalla concentrazione, di dabigatran alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione di dabigatran pari a 60-70 L supera il volume dei fluidi corporei totali indicando moderata distribuzione tissutale di dabigatran.

Biotrasformazione

Metabolismo ed escrezione di dabigatran sono stati studiati a seguito di somministrazione di una dose singola di dabigatran radiomarcato per via endovenosa a soggetti maschi sani. Dopo una dose

endovenosa, la radioattività derivata da dabigatran era eliminata principalmente con le urine (85%). L'escrezione fecale era stimata essere il 6% della dose somministrata. Il recupero della radioattività totale era compreso fra 88 e 94% della dose somministrata entro 168 ore dalla somministrazione. Dabigatran è soggetto a coniugazione con la formazione di acilglucuronidi farmacologicamente attivi. Esistono quattro isomeri posizionali 1-O, 2-O, 3-O, 4-O degli acilglucuronidi ciascuno stimato per meno del 10% del dabigatran totale nel plasma. Tracce di altri metaboliti sono rilevabili solo con metodi analitici altamente sensibili. Dabigatran è eliminato principalmente in forma immodificata con le urine, ad una velocità di circa 100 mL/min corrispondente alla velocità di filtrazione glomerulare.

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

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

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

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

velocità di filtrazione glomerulare (CLCr) [mL/min]	emivita gMedia (gCV%; intervallo) [h]
≥ 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

L'esposizione a dabigatran (al tempo di valle e di picco) è stata inoltre valutata in uno studio farmacocinetico prospettico in aperto randomizzato su pazienti affetti da FANV con compromissione renale grave (definita come clearance della creatinina [CLCr] pari a 15-30 mL/min) che assumevano dabigatran etexilato 75 mg due volte al giorno.

Questo regime posologico ha determinato una concentrazione media geometrica di valle di 155 ng/mL (gCV pari al 76,9%), misurata immediatamente prima della somministrazione della dose successiva e una concentrazione media geometrica di picco di 202 ng/mL (gCV pari al 70,6%) misurata due ore dopo la somministrazione dell'ultima dose.

La clearance di dabigatran per emodialisi è stata esaminata in 7 pazienti adulti con insufficienza renale cronica terminale (ESRD) senza fibrillazione atriale. La dialisi è stata condotta ad una velocità di flusso del dializzato di 700 mL/min, per una durata di quattro ore e ad una velocità di flusso sanguigno sia di 200 mL/min che di 350-390 mL/min. Ciò ha determinato una rimozione rispettivamente dal 50% al 60% delle concentrazioni di dabigatran. La quantità di sostanza rimossa per mezzo della dialisi è proporzionale alla velocità del flusso sanguigno fino a 300 mL/min. L'attività anticoagulante di dabigatran diminuiva con il ridursi delle concentrazioni plasmatiche e la relazione farmacocinetica/farmacodinamica non era alterata dalla procedura.

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

La CLCr mediana nello studio RE-COVER era di 100,4 mL/min. Il 21,7% dei pazienti aveva una compromissione renale lieve (CLCr > 50-< 80 mL/min) e il 4,5% dei pazienti aveva una compromissione renale moderata (CLCr tra 30 e 50 mL/min). I pazienti con compromissione renale lieve e moderata avevano mediamente, allo stato stazionario, concentrazioni plasmatiche di dabigatran prima della dose rispettivamente 1,8 volte e 3,6 volte più alte rispetto ai pazienti con CLCr > 80 mL/min. Valori simili di CLCr sono stati trovati nello studio RE-COVER II.

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

Pazienti anziani

Studi specifici di farmacocinetica di fase I condotti in soggetti anziani mostravano un aumento dal 40 al 60% dell'AUC e di più del 25% della C_{max} rispetto ai soggetti giovani.

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

Compromissione epatica

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

Peso corporeo

Le concentrazioni di dabigatran al tempo di valle erano più basse di circa il 20% nei pazienti adulti con peso corporeo > 100 kg rispetto ai pazienti con peso corporeo compreso tra 50 e 100 kg. La maggior parte dei pazienti (80,8%) aveva peso corporeo ≥ 50 kg e < 100 kg senza alcuna chiara differenza rilevabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I dati clinici disponibili in pazienti adulti di peso ≤ 50 kg sono limitati.

Genere

L'esposizione al principio attivo negli studi di prevenzione primaria degli episodi di TEV era circa dal 40% al 50% superiore nelle pazienti di sesso femminile e non è raccomandato un aggiustamento posologico. Nelle pazienti di sesso femminile con fibrillazione atriale l'esposizione al principio attivo è stata del 30% superiore rispetto ai pazienti di sesso maschile sia al tempo di valle che dopo somministrazione della dose. Non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Origine etnica

Non sono state osservate rilevanti differenze interetniche tra pazienti caucasici, afro-americani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardanti la farmacocinetica e la farmacodinamica di dabigatran.

Popolazione pediatrica

La somministrazione orale di dabigatran etexilato in accordo all'algoritmo definito da protocollo ha determinato un'esposizione al medicinale nel range osservato negli adulti con TVP/EP. Sulla base dell'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica degli studi DIVERSITY e 1160.108, le medie geometriche delle esposizioni al tempo di valle osservate erano pari rispettivamente a 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL e 99,1 ng/mL nei pazienti pediatrici con TEV da 0 a < 2 anni, da 2 a < 12 anni e da 12 a < 18 anni.

Interazioni farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

È stato osservato un effetto sulla fertilità femminile nella forma di diminuzione degli impianti ed aumento della perdita pre-impianto a dosi di 70 mg/kg (5 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti). A dosi tossiche per la madre (da 5 a 10 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti), nei ratti e nei conigli è stato osservato un calo del peso corporeo del feto e della vitalità con un aumento delle variazioni fetali. In uno studio pre- e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per la madre (dose corrispondente a un livello di esposizione plasmatica 4 volte superiore a quello osservato nei pazienti).

In uno studio di tossicità giovanile condotto in ratti Han Wistar, la mortalità è stata associata ad eventi di sanguinamento ad esposizioni simili a quelle con cui sono stati osservati sanguinamenti negli animali adulti. Nei ratti sia adulti sia giovani, la mortalità è ritenuta correlata all'attività farmacologica eccessiva di dabigatran associata a forze meccaniche esercitate durante la somministrazione e la manipolazione. I dati sulla tossicità giovanile non indicano né un'aumentata sensibilità alla tossicità né una tossicità specifica per gli animali giovani.

Negli studi di tossicità della durata della intera vita nei ratti e nei topi, non c'era evidenza di un potenziale tumorigeno di dabigatran fino a una dose massima di 200 mg/kg.

Dabigatran, la molecola attiva di dabigatran etexilato mesilato, è persistente nell'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Acido tartarico
Gomma arabica
Ipromellosa
Dimeticone 350
Talco
Idrossipropilcellulosa

Capsula

Carragenina
Potassio cloruro
Titanio diossido
Indigo carminio
Ipromellosa

Inchiostro nero per stampa
Gommalacca
Ferro ossido nero
Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister e flacone

3 anni

Una volta aperto il flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 4 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio divisibili per dose unitaria da 10 x 1 capsule rigide. Ogni confezione contiene 10, 30 o 60 capsule rigide.

Confezione multipla contenente 3 confezioni da 60 x 1 capsule rigide (180 capsule rigide). Ogni confezione singola della confezione multipla contiene 6 blister di alluminio divisibili per dose unitaria da 10 x 1 capsule rigide.

Confezione multipla contenente 2 confezioni da 50 x 1 capsule rigide (100 capsule rigide). Ogni confezione singola della confezione multipla contiene 5 blister di alluminio divisibili per dose unitaria da 10 x 1 capsule rigide.

Blister bianchi di alluminio divisibili per dose unitaria da 10 x 1 capsule rigide. Ogni confezione contiene 60 capsule rigide.

Flacone di polipropilene con tappo a vite contenente 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Quando si utilizzano le capsule di Pradaxa confezionate in blister, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- Un'unità del blister deve essere separata dal blister intero lungo la linea perforata.
- Il foglio di alluminio posto sulla parte posteriore deve essere sollevato e la capsula può essere estratta.
- La capsula rigida non deve essere spinta attraverso il foglio di alluminio del blister.
- Il foglio di alluminio del blister deve essere sollevato solo quando occorre una capsula rigida.

Quando si utilizzano le capsule rigide confezionate in flacone, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- Il flacone si apre premendo e ruotando il tappo.
- Dopo aver estratto la capsula, il tappo deve essere subito riposizionato sul flacone ed il flacone deve essere chiuso fermamente.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

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

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/014
EU/1/08/442/015
EU/1/08/442/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2008
Data del rinnovo più recente: 8 gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 150 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule con testa color blu chiaro, opaco e corpo color bianco, opaco di misura 0 (circa 22 x 8 mm) riempite con pellet di color giallognolo. Sulla testa è stampato il logo di Boehringer Ingelheim, sul corpo "R150".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

Per forme di dosaggio adeguate per l'età, vedere paragrafo 4.2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pradaxa capsule può essere utilizzato negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 8 anni che siano in grado di deglutire le capsule intere. Pradaxa granulato rivestito può essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 12 anni non appena il bambino è in grado di ingerire cibo morbido. Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale deve essere usato solamente nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Quando si passa da una formulazione a un'altra, può essere necessario modificare la dose prescritta. Deve essere prescritta la dose adatta in base al peso e all'età del bambino come indicato nella tabella relativa ai dosaggi di una formulazione.

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

Trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (TVP/EP)

Le dosi raccomandate di dabigatran etexilato nella prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale, TVP ed EP sono illustrate in tabella 1.

Tabella 1: Dosi raccomandate per la prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale, TVP ed EP

	Dose raccomandata
Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV con uno o più fattori di rischio	Dabigatran etexilato 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno
Trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (TVP/EP)	Dabigatran etexilato 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno, successivamente al trattamento con un anticoagulante parenterale somministrato per almeno 5 giorni
<u>Raccomandazione di riduzione della dose</u>	
Pazienti di età ≥ 80 anni	Dose giornaliera di dabigatran etexilato 220 mg, come una capsula da 110 mg due volte al giorno
Pazienti in trattamento concomitante con verapamil	
<u>Riduzione della dose da prendere in considerazione</u>	
Pazienti di età compresa tra 75 e 80 anni	La dose giornaliera di dabigatran etexilato di 300 mg o di 220 mg deve essere identificata su base individuale valutando il rischio tromboembolico e il rischio di sanguinamento
Pazienti con compromissione renale moderata (CLCr 30-50 mL/min)	
Pazienti con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo	
Altri pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento	

Per TVP/EP, la raccomandazione all'uso di 220 mg di dabigatran etexilato assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno si basa su valutazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, infatti Pradaxa 110 mg non è stato studiato in questo setting clinico. Vedere ulteriori informazioni ai paragrafi 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2 di seguito.

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

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

In tutti i pazienti e specialmente negli anziani (> 75 anni), dal momento che la compromissione renale può essere frequente in questo gruppo d'età:

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

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

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

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

Durata del trattamento

La durata del trattamento con dabigatran etexilato nella prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale, TVP ed EP è illustrata in tabella 2.

Tabella 2: Durata del trattamento per la prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale e TVP/EP

Indicazione	Durata del trattamento
Prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale	La terapia deve essere continuata a lungo termine.
TVP/EP	La durata della terapia deve essere stabilita dopo un'attenta valutazione del beneficio della terapia rispetto al rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4). La scelta della terapia di breve durata (almeno 3 mesi) si deve basare su fattori di rischio transitorio (ad esempio recente intervento, trauma, immobilizzazione) e quelle di più lunga durata su fattori di rischio permanente o TVP idiopatica o EP.

Mancata assunzione di una dose

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

Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

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

Switch

Da dabigatran etexilato a anticoagulanti parenterali:

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

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:

Bisogna sospendere l'anticoagulante parenterale ed iniziare dabigatran etexilato 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

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

L'inizio della terapia con l'AVK deve essere regolato sulla base della CLCr secondo le seguenti indicazioni:

- CLCr ≥ 50 mL/min, si deve iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato
- CLCr ≥ 30 - < 50 mL/min, si deve iniziare l'AVK 2 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato

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

Da AVK a dabigatran etexilato:

L'AVK deve essere sospeso. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena l'INR sia < 2.0 .

Cardioversione (prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale)

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

Ablazione transcateretere per fibrillazione atriale (prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale)

È possibile effettuare l'ablazione transcateretere in pazienti in trattamento con dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno. Non è necessario interrompere il trattamento con dabigatran etexilato (vedere paragrafo 5.1).

Intervento coronarico percutaneo (PCI) con stent (prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale)

I pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che si sottopongono a PCI con stent possono essere trattati con dabigatran etexilato in associazione con antiaggreganti piastrinici una volta raggiunta l'emostasi (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Anziani

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

Pazienti a rischio di sanguinamento

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

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

Compromissione renale

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

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

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

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

Si raccomandano delle riduzioni della dose per i pazienti in trattamento concomitante con verapamil (vedere tabella 1 sopra riportata e paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso dabigatran etexilato e verapamil devono essere assunti insieme.

Peso

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

Genere

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

Popolazione pediatrica

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

Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici

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

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

La dose raccomandata di dabigatran etexilato capsule è basata sul peso e sull'età del paziente, come illustrato nella tabella 3. La dose deve essere aggiustata in base al peso e all'età man mano che il trattamento prosegue.

Per le combinazioni di peso ed età non elencate nella tabella di dosaggio non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla posologia.

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

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

Dosi singole che richiedono combinazioni di più di una capsula:

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

Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento

Prima di iniziare il trattamento, deve essere stimata la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) utilizzando la formula di Schwartz (metodo utilizzato per la valutazione della creatinina da verificare presso il laboratorio locale).

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti pediatriche con un eGFR < 50 mL/min/1,73 m² è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con un eGFR ≥ 50 mL/min/1,73 m² devono essere trattati con la dose definita alla tabella 3.

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

Durata del trattamento

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

Mancata assunzione di una dose

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

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

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

Switch

Da dabigatran etexilato a anticoagulanti parenterali:

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

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:

Bisogna sospendere l'anticoagulante parenterale ed iniziare dabigatran etexilato 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

Da AVK a dabigatran etexilato:

L'AVK deve essere sospeso. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena l'INR sia < 2.0.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Le capsule possono essere assunte con o senza cibo. Le capsule devono essere degluite intere con un bicchiere d'acqua, per facilitare il rilascio a livello gastrico.

I pazienti devono essere istruiti a non aprire le capsule poiché ciò può causare un aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Compromissione renale severa (CLCr < 30 mL/min) nei pazienti adulti
- eGFR < 50 mL/min/1,73 m² nei pazienti pediatrici
- Sanguinamento attivo clinicamente significativo
- Lesioni o condizioni, se considerate un fattore di rischio significativo di sanguinamento maggiore. Possono includere ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspaniali o intracerebrali
- Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, apixaban ecc.) fatta eccezione per specifiche circostanze. Tra queste il cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso oppure durante l'ablazione transcateretere per fibrillazione atriale (vedere paragrafo 4.5).

- Compromissione epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza
- Trattamento concomitante con i seguenti forti inibitori della P-gp: ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo, dronedarone e l'associazione a dose fissa glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.5)
- Protesi valvolari cardiache che richiedano trattamento anticoagulante (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio emorragico

Dabigatran etexilato deve essere utilizzato con cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento o quando usato in concomitanza con medicinali che alterano l'emostasi attraverso l'inibizione della aggregazione piastrinica. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia. Un'improvvisa caduta dei valori di emoglobina e/o dell'ematocrito o della pressione arteriosa deve indurre alla ricerca del sito di sanguinamento.

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

Negli studi clinici, dabigatran etexilato è stato associato ad una più alta incidenza di sanguinamento maggiore gastrointestinale (GI). Un aumento del rischio è stato osservato negli anziani (≥ 75 anni) con la posologia di 150 mg somministrata due volte al giorno. Ulteriori fattori di rischio (vedere anche la tabella 4) comprendono l'assunzione concomitante di antiaggreganti piastrinici come clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA) o antinfiammatori non steroidei (FANS), come anche la presenza di esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo.

Fattori di rischio

La tabella 4 riassume i fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

Tabella 4: Fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

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

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

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

Precauzioni e gestione del rischio emorragico

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

Valutazione del rapporto beneficio/rischio

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

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

Stretto controllo clinico

È raccomandata un'attenta osservazione clinica per la ricerca di segni di sanguinamento o anemia durante il trattamento, soprattutto se i fattori di rischio sono combinati (vedere tabella 4 sopra riportata). È richiesta particolare cautela quando dabigatran etexilato viene somministrato in modo concomitante a verapamil, amiodarone, chinidina o claritromicina (inibitori della P-gp), soprattutto quando si verifichi un sanguinamento e con particolare attenzione nel caso di pazienti con funzione renale ridotta (vedere paragrafo 4.5).

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

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

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

Quando si verifica un grave sanguinamento il trattamento deve essere sospeso, l'origine del sanguinamento analizzata e si può considerare l'uso dell'inattivatore specifico (idarucizumab nei pazienti adulti. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

Uso di inibitori della pompa protonica

Si può considerare la somministrazione di un inibitore della pompa protonica (PPI) per prevenire il sanguinamento gastrointestinale (GI). Nel caso dei pazienti pediatrici occorre seguire le raccomandazioni per gli inibitori della pompa protonica riportate nell'etichetta locale.

Parametri di laboratorio relativi alla coagulazione

Anche se questo medicinale non richiede un monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione, può essere utile la valutazione dell'effetto anticoagulante correlato a dabigatran per rilevare un'esposizione eccessivamente alta a dabigatran in presenza di ulteriori fattori di rischio.

Il tempo di trombina su plasma diluito (dTT), il tempo di ecarina (ECT), il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono fornire informazioni utili, ma i risultati devono essere interpretati con cautela data la variabilità tra i test (vedere paragrafo 5.1).

Il test INR (rapporto internazionale normalizzato) non è attendibile nei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato e sono stati riportati falsi positivi di innalzamento dell'INR. Pertanto il test INR non deve essere effettuato.

La tabella 5 mostra i valori limite di soglia dei test della coagulazione a valle che possono essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento in pazienti adulti. I rispettivi valori limite di soglia in pazienti pediatrici non sono noti (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 5: Valori limite di soglia in pazienti adulti al tempo di valle dei test di coagulazione che possono essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento

Test (valore di valle)	Indicazione
	Prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale e TVP/EP
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [x-volte maggiore del limite superiore della norma]	> 3
aPTT [x-volte maggiore del limite superiore della norma]	> 2
INR	Non deve essere effettuato

Utilizzo di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto

Può essere considerato l'utilizzo di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto se il paziente presenta un dTT, ECT o un aPTT al di sotto del limite superiore della norma (ULN), in accordo all'intervallo di riferimento locale.

Chirurgia e interventi

I pazienti in trattamento con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a intervento chirurgico o a procedure invasive sono esposti a un aumentato rischio di sanguinamento. Pertanto gli interventi chirurgici possono richiedere la sospensione temporanea di dabigatran etexilato.

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

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

Intervento chirurgico o procedure di emergenza

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

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

Intervento chirurgico o procedure subacute

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso. L'operazione/intervento, se possibile, deve essere rimandato almeno fino a 12 ore dopo l'ultima dose assunta. Se l'intervento non può essere rimandato può verificarsi un maggior rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto all'urgenza dell'intervento.

Chirurgia elettiva

Se possibile, dabigatran etexilato deve essere sospeso almeno 24 ore prima di procedure invasive o chirurgiche. Nei pazienti esposti ad un maggior rischio di sanguinamento o nella chirurgia maggiore dove può essere necessaria una completa emostasi, considerare la sospensione di dabigatran etexilato 2-4 giorni prima dell'intervento chirurgico.

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

Tabella 6: Regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti adulti

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

Le regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici sono riassunte alla tabella 7.

Tabella 7: Regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici

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

Anestesia spinale/anestesia epidurale/puntura lombare

Procedure quali l'anestesia spinale richiedono funzioni emostatiche normali.

Il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato nei casi di puntura traumatica o ripetuta e dall'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente dei segni neurologici e sintomi di ematoma spinale o epidurale.

Fase post-operatoria

Il trattamento con dabigatran etexilato deve essere ripreso/iniziato non appena possibile dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, purché sia stato stabilito che la situazione clinica consente un'adeguata emostasi.

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

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

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

Compromissione epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati, al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (ULN), sono stati esclusi dagli studi clinici principali. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti e pertanto l'uso di dabigatran etexilato non è raccomandato in questa popolazione. È controindicato in caso di compromissione epatica o di malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza (vedere paragrafo 4.3).

Interazioni con induttori della P-gp

Con la somministrazione concomitante di induttori della P-gp si può prevedere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pertanto la somministrazione contemporanea deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), tra cui dabigatran etexilato, non sono raccomandati nei pazienti con storia pregressa di trombosi ai quali è diagnosticata la sindrome antifosfolipidica. In particolare, per pazienti triplo-positivi (per anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), il trattamento con DOAC può essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

Infarto miocardico (IM)

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

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

Nello studio RE-SONATE, che confrontava dabigatran etexilato a placebo, l'incidenza di IM era 0,1% per i pazienti in trattamento con dabigatran etexilato e 0,2% per i pazienti che ricevevano placebo.

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

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

Popolazione pediatrica

Per alcuni pazienti pediatrici molto specifici, ad esempio quelli con patologie dell'intestino tenue che possono influire sull'assorbimento, deve essere considerato l'uso di un anticoagulante con somministrazione per via parenterale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni del trasportatore

Dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-gp. La somministrazione concomitante con inibitori della P-gp (vedere tabella 8) è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.

Se non diversamente prescritto in modo specifico, è richiesto uno stretto controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran sia co-somministrato con forti inibitori della P-gp. In associazione con alcuni inibitori della P-gp possono rendersi necessarie delle riduzioni della dose (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

Tabella 8 Interazioni del trasportatore

<u>Inibitori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)</i>	
Ketoconazolo	Ketoconazolo dopo una dose singola orale di 400 mg ha aumentato i valori totali di AUC _{0-∞} e C _{max} di dabigatran rispettivamente di 2,38 volte e 2,35 volte, e rispettivamente di 2,53 volte e 2,49 volte, dopo dosi multiple orali di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno.
Dronedarone	Quando dabigatran etexilato e dronedarone erano somministrati contestualmente i valori totali dell'AUC _{0-∞} e della C _{max} di dabigatran aumentavano rispettivamente di circa 2,4 volte e 2,3 volte, dopo dosi multiple di 400 mg di dronedarone bid, e rispettivamente di circa 2,1 volte e 1,9 volte dopo una dose singola di 400 mg.
Itraconazolo, ciclosporina	Sulla base dei risultati <i>in vitro</i> ci si può aspettare un effetto simile a quello di ketoconazolo.
Glecaprevir / pibrentasvir	L'uso concomitante di dabigatran etexilato con l'associazione a dose fissa degli inibitori della P-gp glecaprevir/pibrentasvir ha dimostrato di aumentare l'esposizione a dabigatran e può aumentare il rischio di sanguinamento.
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> tacrolimus ha dimostrato avere un effetto inibitorio sulla P-gp simile a quello osservato per itraconazolo e ciclosporina. Dabigatran etexilato non è stato studiato clinicamente in associazione a tacrolimus. Tuttavia, i limitati dati clinici disponibili con un altro substrato della P-gp (everolimus) suggeriscono che l'inibizione della P-gp con tacrolimus sia più debole di quella osservata con potenti inibitori della P-gp.
<i>Uso concomitante con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)</i>	
Verapamil	Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato co-somministrato con verapamil per via orale, la C _{max} e l'AUC di dabigatran aumentavano, ma le dimensioni di questo cambiamento variavano in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di verapamil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). L'aumento massimo di esposizione a dabigatran è stato osservato con la prima dose di una formulazione a rilascio immediato di verapamil, somministrata un'ora prima dell'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C _{max} di circa 2,8 volte e dell'AUC di circa 2,5 volte). L'effetto era progressivamente diminuito con la somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato

	<p>(aumento della C_{max} di circa 1,9 volte e dell'AUC di circa 1,7 volte) o con la somministrazione di dosi multiple di verapamil (aumento della C_{max} di circa 1,6 volte e aumento dell'AUC di circa 1,5 volte).</p> <p>Non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa 1,1 volte e aumento dell'AUC di circa 1,2 volte). Ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore.</p>
Amiodarone	<p>Quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con una dose singola orale di 600 mg di amiodarone, la quantità e la velocità di assorbimento di amiodarone e del suo metabolita attivo DEA sono rimaste essenzialmente immutate. L'AUC e la C_{max} di dabigatran sono aumentate di circa 1,6 volte e 1,5 volte rispettivamente. Considerando la lunga emivita di amiodarone, la potenziale interazione può perdurare per settimane dopo la sospensione di amiodarone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p>
Chinidina	<p>Chinidina è stata somministrata a dosi di 200 mg ogni 2 ore fino ad una dose totale di 1.000 mg. Dabigatran etexilato è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi, al terzo giorno con o senza chinidina. L'$AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate rispettivamente in media di 1,53 volte e di 1,56 volte, con la somministrazione concomitante di chinidina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p>
Claritromicina	<p>Quando claritromicina (500 mg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione a dabigatran etexilato in volontari sani, è stato osservato un aumento dell'AUC di circa 1,19 volte e della C_{max} di circa 1,15 volte.</p>
Ticagrelor	<p>Quando una dose singola di 75 mg di dabigatran etexilato è stata somministrata contemporaneamente a una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor, l'AUC e la C_{max} di dabigatran sono aumentate rispettivamente di 1,73 e di 1,95 volte. Dopo somministrazione multipla di 90 mg di ticagrelor bid l'aumento dell'esposizione a dabigatran è di 1,56 e di 1,46 volte rispettivamente per la C_{max} e l'AUC.</p> <p>La somministrazione concomitante di una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor e di 110 mg di dabigatran etexilato (allo stato stazionario) aumentava la $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran rispettivamente di 1,49 volte e di 1,65 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Quando una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor veniva somministrata 2 ore dopo la somministrazione di dabigatran etexilato 110 mg (allo stato stazionario), l'aumento della $AUC_{\tau,ss}$ e della $C_{max,ss}$ di dabigatran si riduceva rispettivamente a 1,27 volte ed a 1,23 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Questa somministrazione scaglionata è quella raccomandata per cominciare ticagrelor con una dose iniziale.</p> <p>La somministrazione concomitante di 90 mg di ticagrelor bid (dose di mantenimento) con 110 mg di dabigatran etexilato aumentava la $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ aggiustate di dabigatran rispettivamente di 1,26 volte e di 1,29 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato.</p>
Posaconazolo	<p>Anche posaconazolo in parte inibisce la P-gp, ma non è stato studiato clinicamente. La co-somministrazione di dabigatran etexilato e posaconazolo deve essere effettuata con cautela.</p>
<i><u>Induttori della P-gp</u></i>	
<i>Uso concomitante da evitare</i>	
es. rifampicina, erba di San Giovanni	<p>È atteso che la somministrazione concomitante riduca le concentrazioni di dabigatran.</p>

<i>(Hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoina</i>	La pre-somministrazione dell'induttore rifampicina ad una dose di 600 mg una volta al giorno per 7 giorni ha ridotto il picco totale di dabigatran e l'esposizione totale rispettivamente del 65,5% e del 67%. L'effetto induttore era diminuito determinando un'esposizione a dabigatran vicina al valore di riferimento entro il settimo giorno successivo alla sospensione del trattamento con rifampicina. Dopo ulteriori 7 giorni non sono stati osservati incrementi della biodisponibilità.
<u><i>Inibitori della proteasi come ritonavir</i></u>	
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
es. ritonavir e le sue associazioni con altri inibitori della proteasi	Questi influiscono sulla P-gp (sia come inibitori che come induttori). Poiché non sono stati studiati, l'uso concomitante con dabigatran etexilato non è raccomandato.
<u><i>Substrato della P-gp</i></u>	
Digossina	In uno studio condotto su 24 soggetti sani, quando dabigatran etexilato è stato somministrato in associazione a digossina non sono state osservate modifiche dell'esposizione a digossina né alterazioni cliniche significative dell'esposizione a dabigatran.

Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

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

Dai dati raccolti nello studio di fase III RE-LY (vedere paragrafo 5.1) è stato osservato che l'uso concomitante di altri anticoagulanti orali o parenterali aumenta l'incidenza di sanguinamenti maggiori di circa 2,5 volte, sia con dabigatran etexilato che con warfarin, soprattutto durante il passaggio da un anticoagulante ad un altro (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, l'uso concomitante di antiaggreganti, ASA o clopidogrel, ha approssimativamente raddoppiato l'incidenza di sanguinamenti maggiori sia con dabigatran etexilato che con warfarin (vedere paragrafo 4.4).

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

Tabella 9 Interazioni con anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

FANS	I FANS somministrati come analgesici a breve durata d'azione hanno mostrato di non essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento quando somministrati in concomitanza a dabigatran etexilato. Nello studio RE-LY, l'uso di FANS aumentava il rischio di sanguinamento di circa il 50% sia con dabigatran etexilato che con warfarin.
Clopidogrel	In volontari sani, giovani, di sesso maschile la somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e clopidogrel non determinava un ulteriore prolungamento dei tempi di sanguinamento capillare rispetto a clopidogrel in monoterapia. Inoltre, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ e le misure di coagulazione per l'effetto di dabigatran o l'inibizione dell'aggregazione piastrinica come misura dell'effetto di clopidogrel sono rimaste essenzialmente immutate confrontando il trattamento combinato e i rispettivi mono-trattamenti. Con una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate di circa il 30-40% (vedere paragrafo 4.4).
ASA	La co-somministrazione di ASA e di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno può aumentare il rischio di ogni tipo di sanguinamento dal 12% al 18% e 24% con 81 mg e 325 mg di ASA rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).
EBPM	L'uso concomitante di EBPM quale enoxaparina e dabigatran etexilato non è stato valutato in modo specifico. Dopo il passaggio da un trattamento di 3 giorni con 40 mg di enoxaparina somministrati una volta al giorno per via s.c., 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di enoxaparina l'esposizione a dabigatran era lievemente inferiore rispetto a quella successiva alla somministrazione di dabigatran etexilato da solo (dose singola da 220 mg). È stata osservata una maggiore attività anti-FXa/FIIa dopo la somministrazione di dabigatran etexilato preceduta dal pre-trattamento con enoxaparina rispetto al trattamento con dabigatran etexilato da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto ad un effetto trainante del trattamento con enoxaparina ed è considerato non clinicamente rilevante. I risultati di altri test di attività anticoagulante correlata a dabigatran non erano modificati in modo significativo dal pre-trattamento con enoxaparina.

Altre interazioni**Tabella 10 Altre interazioni**

<u><i>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI)</i></u>	
SSRI e SNRI	Gli SSRI e gli SNRI hanno incrementato il rischio di sanguinamento in tutti i gruppi di trattamento dello studio RE-LY.
<u><i>Sostanze che influenzano il pH gastrico</i></u>	
Pantoprazolo	Quando Pradaxa è stato somministrato in associazione a pantoprazolo, è stata osservata una riduzione di circa il 30% dell'AUC di dabigatran. Pantoprazolo ed altri inibitori della pompa protonica (PPI) sono stati co-somministrati con Pradaxa negli studi clinici e il trattamento concomitante con PPI non ha mostrato una riduzione dell'efficacia di Pradaxa.
Ranitidina	La somministrazione di ranitidina con dabigatran etexilato non ha effetti clinicamente rilevanti sull'assorbimento di dabigatran.

Interazioni legate al profilo metabolico di dabigatran etexilato e dabigatran

Dabigatran etexilato e dabigatran non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi umani del citocromo P450. Pertanto non sono attese interazioni con medicinali correlati e dabigatran.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Pradaxa in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Pradaxa non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario.

Allattamento

Non vi sono dati clinici riguardanti gli effetti di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Pradaxa.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo.

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Dabigatran etexilato è stato valutato in studi clinici complessivamente in circa 64.000 pazienti; di questi, circa 35.000 sono stati trattati con dabigatran etexilato.

In totale il 22% dei pazienti con fibrillazione atriale trattati per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica (trattamento a lungo termine fino a 3 anni), il 14% dei pazienti trattati per TVP/EP e il 15% dei pazienti trattati per la prevenzione di TVP/EP hanno manifestato reazioni avverse.

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

Poiché le popolazioni di pazienti trattati nelle tre indicazioni non sono confrontabili e gli eventi di sanguinamento sono distribuiti in diverse Classificazione per Sistemi e Organi (SOC), nelle successive tabelle 12-15 è riportata una descrizione sommaria degli episodi di sanguinamento maggiore e sanguinamento di qualsiasi tipo, suddivisi per indicazione.

Sebbene sia avvenuto con bassa frequenza negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 11 mostra le reazioni avverse identificate dagli studi e dai dati di post-marketing nelle indicazioni prevenzione di ictus tromboembolico ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale, trattamento e prevenzione di TVP/EP. Sono ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 11 Reazioni avverse

	Frequenza	
SOC / Termine preferito	Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale	Trattamento di TVP/EP e prevenzione di TVP/EP
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia	Comune	Non comune
Calo dell'emoglobina	Non comune	Non nota
Trombocitopenia	Non comune	Raro
Calo dell'ematocrito	Raro	Non nota
Neutropenia	Non nota	Non nota
Agranulocitosi	Non nota	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		
Ipersensibilità al medicinale	Non comune	Non comune
Rash cutaneo	Non comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune
Reazione anafilattica	Raro	Raro
Angioedema	Raro	Raro
Orticaria	Raro	Raro
Broncospasmo	Non nota	Non nota
Patologie del sistema nervoso		
Emorragia intracranica	Non comune	Raro
Patologie vascolari		
Ematoma	Non comune	Non comune
Emorragia	Non comune	Non comune

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Epistassi	Comune	Comune
Emottisi	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali		
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune
Dolore addominale	Comune	Non comune
Diarrea	Comune	Non comune
Dispepsia	Comune	Comune
Nausea	Comune	Non comune
Emorragia rettale	Non comune	Comune
Emorragia emorroidale	Non comune	Non comune
Ulcera gastrointestinale, inclusa ulcera esofagea	Non comune	Non comune
Gastroesofagite	Non comune	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Non comune	Non comune
Vomito	Non comune	Non comune
Disfagia	Non comune	Raro
Patologie epatobiliari		
Funzionalità epatica alterata / Test di funzionalità epatica alterati	Non comune	Non comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Raro	Non comune
Iperbilirubinemia	Raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Emorragia cutanea	Comune	Comune
Alopecia	Non nota	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Emartrosi	Raro	Non comune
Patologie renali e urinarie		
Emorragia genitourinaria, inclusa ematuria	Comune	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Emorragia al sito di iniezione	Raro	Raro
Emorragia al sito di inserzione del catetere	Raro	Raro
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		
Emorragia traumatica	Raro	Non comune
Emorragia al sito di incisione	Raro	Raro

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sanguinamenti

A causa dell'attività farmacologica di dabigatran etexilato, il suo uso può essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento occulto o palese in qualsiasi tessuto o organo. I segni, i sintomi e la gravità (compreso il decesso) variano in relazione al sito di localizzazione e al grado o all'estensione del sanguinamento e/o dell'anemia. Negli studi clinici, sanguinamenti delle mucose (ad esempio, gastrointestinale, genitourinaria) sono stati osservati più frequentemente durante il trattamento con dabigatran etexilato a lungo termine rispetto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre a un adeguato monitoraggio clinico, gli esami di laboratorio per l'emoglobina/ematocrito possono essere utili per poter rilevare sanguinamenti occulti. Il rischio di sanguinamenti può aumentare in alcuni gruppi di pazienti, ad esempio i pazienti con compromissione renale moderata e/o in trattamento concomitante con medicinali che influenzano l'emostasi o i potenti inibitori della P-gp (vedere paragrafo 4.4 Rischio emorragico). Possono presentarsi complicazioni emorragiche come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiore di origine non nota, dispnea e shock di origine non nota.

Note complicanze delle emorragie come sindrome compartimentale e insufficienza renale acuta dovuta a ipoperfusione e nefropatia da anticoagulanti nei pazienti con fattori di rischio predisponenti sono state riportate per dabigatran etexilato. Pertanto, nella valutazione della condizione di qualsiasi paziente trattato con anticoagulanti si deve tener conto della possibilità di emorragia. In caso di sanguinamento non controllato, per i pazienti adulti è disponibile un inattivatore specifico, idarucizumab, per dabigatran (vedere paragrafo 4.9).

Prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con uno o più fattori di rischio

La tabella 12 mostra gli eventi di sanguinamento suddivisi da maggiori a qualsiasi, riscontrati nello studio pivotal che valutava la prevenzione di ictus tromboembolico ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale.

Tabella 12: Eventi di sanguinamento in uno studio che valutava la prevenzione di ictus tromboembolico ed embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Sanguinamento maggiore	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Sanguinamento intracranico	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Sanguinamento GI	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Sanguinamento fatale	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Sanguinamento minore	1.566 (13,16%)	1.787 (14,85%)	1.931 (16,37%)
Qualsiasi sanguinamento	1.759 (14,78%)	1.997 (16,60%)	2.169 (18,39%)

I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno o 150 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente minore di sanguinamenti pericolosi per la vita e sanguinamenti intracranici rispetto ai soggetti trattati con warfarin [$p < 0,05$]. Entrambi i dosaggi di dabigatran etexilato mostravano anche un'incidenza di sanguinamento totale inferiore in modo statisticamente significativo. I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente minore di sanguinamenti maggiori rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 0,81 [$p = 0,0027$]). I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente maggiore di sanguinamenti GI rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 1,48 [$p = 0,0005$]). Questi effetti sono stati riscontrati principalmente in pazienti di età ≥ 75 anni.

I benefici clinici di dabigatran riguardo alla prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica e alla riduzione del rischio di ICH rispetto a warfarin si mantengono nei vari sottogruppi individuali, ad es. compromissione renale, età, uso concomitante di medicinali quali medicinali antiaggreganti o inibitori della P-gp. Mentre certi sottogruppi di pazienti sono esposti ad un aumentato rischio di sanguinamento maggiore quando trattati con un anticoagulante, il rischio di sanguinamento in eccesso per dabigatran è dovuto al sanguinamento GI, tipicamente riscontrato entro i primi 3-6 mesi successivi all'inizio della terapia con dabigatran etexilato.

Trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (trattamento di DVT/EP)

La tabella 13 mostra gli eventi di sanguinamento nell'analisi combinata degli studi pivotal RE-COVER e RE-COVER II che hanno testato il trattamento della TVP e dell'EP. Nell'analisi combinata dei suddetti studi gli endpoint primari di sicurezza relativi a sanguinamento maggiore, sanguinamento maggiore o clinicamente rilevante e qualsiasi sanguinamento erano significativamente più bassi che con warfarin ad un livello nominale alfa del 5%.

Tabella 13: Eventi di sanguinamento negli studi RECOVER e RECOVER II che hanno testato il trattamento della TVP e dell'EP

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin	Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza 95%)
Pazienti inclusi nell'analisi di sicurezza	2.456	2.462	
Eventi di sanguinamento maggiore	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36-0,99)
Sanguinamento intracranico	2 (0,1%)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09-2,74)
Sanguinamento GI maggiore	10 (0,4%)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36-1,93)
Sanguinamento pericoloso per la vita	4 (0,2 %)	6 (0,2%)	0,66 (0,19-2,36)
Eventi di sanguinamento maggiore/sanguinamenti clinicamente rilevanti	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45-0,71)
Qualsiasi sanguinamento	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59-0,77)
Qualsiasi sanguinamento GI	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90-1,82)

Gli eventi di sanguinamento per entrambi i trattamenti sono conteggiati dalla prima assunzione di dabigatran etexilato o warfarin, dopo sospensione della terapia parenterale (solo il periodo di trattamento orale). Ciò include tutti gli eventi di sanguinamento che si sono verificati durante il trattamento con dabigatran etexilato. Sono inclusi tutti gli eventi di sanguinamento che si sono verificati durante il trattamento con warfarin, fatta eccezione per quelli verificatisi durante il periodo di sovrapposizione fra warfarin e la terapia parenterale.

La tabella 14 mostra gli eventi di sanguinamento nello studio pivotal REMEDY che ha testato la prevenzione della TVP e dell'EP. Alcuni eventi di sanguinamento (maggiore, clinicamente rilevante e qualsiasi sanguinamento) erano significativamente inferiori ad un livello nominale alfa del 5% nei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato, rispetto ai pazienti in trattamento con warfarin.

Tabella 14: Eventi di sanguinamento nello studio REMEDY che ha testato la prevenzione della TVP e dell'EP

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin	Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza 95%)
Pazienti trattati	1.430	1.426	
Eventi di sanguinamento maggiore	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25-1,16)
Sanguinamento intracranico	2 (0,1 %)	4 (0,3%)	Non calcolabile*
Sanguinamento GI maggiore	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Non calcolabile*
Sanguinamento pericoloso per la vita	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Non calcolabile*
Eventi di sanguinamento maggiore/sanguinamenti cl clinicamente rilevanti	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41, 0,72)
Qualsiasi sanguinamento	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61-0,83)
Qualsiasi sanguinamento GI	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87-2,20)

*HR non valutabile in quanto non c'è evento in una delle due coorti/trattamenti

La tabella 15 mostra gli eventi di sanguinamento nello studio pivotal RE-SONATE che ha testato la prevenzione della TVP e dell'EP. La percentuale della combinazione di sanguinamenti maggiori/clinicamente significativi e la percentuale di qualsiasi sanguinamento erano significativamente inferiori ad un livello nominale alfa del 5% nei pazienti che ricevevano placebo, rispetto ai pazienti in trattamento con dabigatran etexilato.

Tabella 15: Eventi di sanguinamento nello studio RESONATE che ha testato la prevenzione della TVP e dell'EP

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Placebo	Hazard ratio verso placebo (intervallo di confidenza 95%)
Pazienti trattati	684	659	
Eventi di sanguinamento maggiore	2 (0,3%)	0	Non calcolabile*
Sanguinamento intracranico	0	0	Non calcolabile*
Sanguinamento GI maggiore	2 (0,3%)	0	Non calcolabile*
Sanguinamento pericoloso per la vita	0	0	Non calcolabile*
Eventi di sanguinamento maggiore/sanguinamenti cl clinicamente rilevanti	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43-5,07)
Qualsiasi sanguinamento	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20-2,61)
Qualsiasi sanguinamento GI	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46-12,27)

*HR non valutabile in quanto non c'è evento in uno dei due trattamenti

Agranulocitosi e neutropenia

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

Popolazione pediatrica

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

In generale, si prevede che il profilo di sicurezza nei bambini sia uguale a quello negli adulti.

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

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 16 mostra le reazioni avverse identificate dagli studi sul trattamento di TEV e sulla prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici. Sono ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 16 Reazioni avverse

	Frequenza
SOC / Termine preferito	trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Anemia	Comune
Calo dell'emoglobina	Non comune
Trombocitopenia	Comune
Calo dell'ematocrito	Non comune
Neutropenia	Non comune
Agranulocitosi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità al medicinale	Non comune
Rash cutaneo	Comune
Prurito	Non comune
Reazione anafilattica	Non nota
Angioedema	Non nota
Orticaria	Comune
Broncospasmo	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Non comune
Patologie vascolari	
Ematoma	Comune
Emorragia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Comune

Emottisi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Emorragia gastrointestinale	Non comune
Dolore addominale	Non comune
Diarrea	Comune
Dispepsia	Comune
Nausea	Comune
Emorragia rettale	Non comune
Emorragia emorroidale	Non nota
Ulcera gastrointestinale, inclusa ulcera esofagea	Non nota
Gastroesofagite	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Vomito	Comune
Disfagia	Non comune
Patologie epatobiliari	
Funzionalità epatica alterata / Test di funzionalità epatica alterati	Non nota
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Comune
Iperbilirubinemia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia cutanea	Non comune
Alopecia	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emartrosi	Non nota
Patologie renali e urinarie	
Emorragia genitourinaria, inclusa ematuria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia al sito di iniezione	Non nota
Emorragia al sito di inserzione del catetere	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Emorragia traumatica	Non comune
Emorragia al sito di incisione	Non nota

Sanguinamenti

Nei due studi di fase III nell'indicazione trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici, un totale di 7 pazienti (2,1%) ha manifestato un sanguinamento maggiore, 5 pazienti (1,5%) un sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante e 75 pazienti (22,9%) un sanguinamento minore. La frequenza dei sanguinamenti era generalmente più alta nella fascia d'età più alta (da 12 a < 18 anni: 28,6%) rispetto alle fasce d'età più basse (dalla nascita a < 2 anni: 23,3%; da 2 a < 12 anni: 16,2%). I sanguinamenti maggiori o gravi, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sospetto di sovradosaggio, i test di coagulazione possono aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il test calibrato quantitativo del dTT o misurazioni ripetute del dTT consentono di prevedere entro quando saranno raggiunti certi livelli di dabigatran (vedere paragrafo 5.1) anche nel caso in cui siano state intraprese altre misure, ad es. la dialisi.

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

Gestione delle complicazioni emorragiche

Nell'eventualità di complicazioni emorragiche il trattamento con dabigatran etexilato deve essere sospeso e la causa del sanguinamento indagata. In funzione del quadro clinico, deve essere intrapreso un appropriato trattamento di sostegno quale l'emostasi chirurgica e il ripristino del volume ematico, a discrezione del medico.

Nelle situazioni in cui, per i pazienti adulti, si rende necessaria una rapida inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, è disponibile l'inattivatore specifico (idarucizumab) che antagonizza l'effetto farmacodinamico di dabigatran. L'efficacia e la sicurezza di idarucizumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4).

Possono essere presi in considerazione concentrati dei fattori della coagulazione (attivati o non attivati) o il fattore VIIa ricombinante. Ci sono alcune evidenze sperimentali che supportano il ruolo di questi medicinali nel contrastare l'effetto anticoagulante di dabigatran, ma i dati sulla loro utilità in ambito clinico e anche sul possibile rischio di tromboembolismo da rebound sono molto limitati. I test di coagulazione possono diventare inattendibili successivamente alla somministrazione dei concentrati dei fattori della coagulazione indicati. Si deve esercitare cautela quando si interpretano i risultati di questi test. Si deve prendere in considerazione anche la somministrazione di concentrati di piastrine nel caso in cui si verifichi trombocitopenia o siano stati utilizzati antiaggreganti piastrinici a lunga durata di azione. Tutti i trattamenti sintomatici devono essere somministrati in accordo al giudizio del medico.

In funzione della disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori, deve essere considerata l'opportunità di consultare un esperto di coagulazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Poiché la trombina (serin proteasi) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione di trombi. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata a fibrina e l'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina.

Effetti farmacodinamici

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

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

Il Tempo di Trombina diluito (dTT), saggio calibrato quantitativo, è un test che fornisce una stima della concentrazione plasmatica di dabigatran che può essere confrontata con le concentrazioni plasmatiche attese di dabigatran. Quando il test dTT calibrato fornisce una concentrazione plasmatica di dabigatran al limite o al di sotto del limite di determinazione, deve essere preso in considerazione un ulteriore test di coagulazione quale il TT, l'ECT o l'aPTT.

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

Il test aPTT è ampiamente diffuso e fornisce un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'effetto anticoagulante raggiunto con dabigatran. Tuttavia il test aPTT è caratterizzato da sensibilità limitata e non è indicato per la quantificazione esatta dell'effetto anticoagulante, soprattutto ad elevate concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Sebbene valori elevati di aPTT debbano essere interpretati con cautela, un elevato valore di aPTT indica che il paziente è scoagulato.

In generale si può asserire che queste misurazioni dell'attività anticoagulante riflettono i livelli di dabigatran e possono fornire indicazioni per la valutazione del rischio di sanguinamento, cioè un superamento del limite del 90° percentile dei livelli di dabigatran al tempo di valle o di aPTT misurato al tempo di valle (per i valori soglia di aPTT vedere paragrafo 4.4, tabella 5 sono considerati associati ad un rischio aumentato di sanguinamento).

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

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

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

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

Trattamento della DVT e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti (TVP/EP)

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

- il 90° percentile delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, misurate al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente), era di circa 146 ng/mL,
- un ECT misurato al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente), maggiore di circa 2,3 volte il valore basale si riferisce al 90° percentile osservato per un prolungamento di ECT di 74 secondi,
- il 90° percentile dell'aPTT al tempo di valle (10-16 ore dopo la dose precedente) era 62 secondi, ovvero 1,8 volte rispetto al valore basale.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Origine etnica

Non sono state osservate differenze interetniche clinicamente rilevanti tra pazienti caucasici, afro-americani, ispanici, giapponesi o cinesi.

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

L'evidenza clinica dell'efficacia di dabigatran etexilato deriva dallo studio RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, a gruppi paralleli che ha confrontato due dosi di dabigatran etexilato somministrato in cieco (110 mg e 150 mg due volte al giorno) rispetto a warfarin in aperto, in pazienti con fibrillazione atriale e a rischio da moderato a elevato di ictus ed embolia sistemica. L'obiettivo primario dello studio era determinare se dabigatran etexilato era non inferiore a warfarin nel ridurre il tasso dell'endpoint composito di ictus ed embolia sistemica. È stata valutata anche la superiorità statistica.

Nello studio RE-LY, sono stati randomizzati un totale di 18.113 pazienti, con un'età media di 71,5 anni e un punteggio CHADS₂ medio di 2,1. La popolazione di pazienti era composta al 64% da uomini, al 70% da caucasici e al 16% da asiatici. Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale media del tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR 2-3) era del 64,4% (TTR mediano 67%).

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

Le tabelle 17-19 mostrano i dettagli dei risultati chiave nella popolazione complessiva:

Tabella 17: Analisi dell'incidenza di ictus o embolia sistemica (endpoint primario) durante il periodo dello studio RE-LY

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Ictus e/o embolia sistemica			
Incidenza (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Rischio relativo rispetto a warfarin (IC 95%)	0,89 (0,73-1,09)	0,65 (0,52-0,81)	
valore di p per superiorità	p = 0,2721	p = 0,0001	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Tabella 18: Analisi dell'incidenza di ictus ischemico o emorragico durante il periodo dello studio RE-LY

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Ictus			
Incidenza (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,91 (0,74-1,12)	0,64 (0,51-0,81)	
valore di p	0,3553	0,0001	
Embolia sistemica			
Incidenza (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,71 (0,37-1,38)	0,61 (0,30-1,21)	
valore di p	0,3099	0,1582	
Ictus ischemico			
Incidenza (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	1,13 (0,89-1,42)	0,76 (0,59-0,98)	
valore di p	0,3138	0,0351	
Ictus emorragico			
Incidenza (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,31 (0,17-0,56)	0,26 (0,14-0,49)	
valore di p	0,0001	< 0,0001	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Tabella 19: Analisi dell'incidenza di mortalità per tutte le cause e della mortalità cardiovascolare durante il periodo dello studio RE-LY

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Mortalità per tutte le cause			
Incidenza (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,91 (0,80-1,03)	0,88 (0,77-1,00)	
valore di p	0,1308	0,0517	
Mortalità vascolare			
Incidenza (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Rischio relativo vs. warfarin (IC 95%)	0,90 (0,77-1,06)	0,85 (0,72-0,99)	
valore di p	0,2081	0,0430	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Le tabelle 20-21 mostrano i risultati dell'endpoint primario di efficacia e di sicurezza nelle sottopopolazioni di maggiore rilevanza.

Per l'endpoint primario, ictus ed embolia sistemica, non sono stati individuati sottogruppi (cioè età, peso, genere, funzionalità renale, etnia, ecc.) con un diverso rapporto di rischio rispetto a warfarin.

Tabella 20: Rischio relativo e IC 95% di ictus/embolia sistemica per sottogruppi

Endpoint	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin
Età (anni)		
< 65	1,10 (0,64-1,87)	0,51 (0,26-0,98)
65 ≤ e < 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)
CLCr (mL/min)		
30 ≤ e < 50	0,89 (0,61-1,31)	0,48 (0,31-0,76)
50 ≤ e < 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)

Per l'endpoint primario di sicurezza sanguinamento maggiore, si è verificata un'interazione tra gli effetti del trattamento e l'età. Il rischio relativo di sanguinamento aumentava con l'età, con dabigatran rispetto a warfarin. Il rischio relativo era superiore in pazienti ≥ 75 anni. L'utilizzo concomitante degli antiaggreganti ASA o clopidogrel approssimativamente raddoppia l'incidenza di ESM sia con dabigatran etexilato che con warfarin. Non c'era interazione significativa con gli effetti del trattamento nei sottogruppi della funzionalità renale e del punteggio CHADS₂.

Tabella 21: Rischio relativo e IC 95% di sanguinamenti maggiori per sottogruppi

Endpoint	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin
Età (anni)		
< 65	0,32 (0,18-0,57)	0,35 (0,20-0,61)
65 ≤ e < 75	0,71 (0,56-0,89)	0,82 (0,66-1,03)
≥ 75	1,01 (0,84-1,23)	1,19 (0,99-1,43)
≥ 80	1,14 (0,86-1,51)	1,35 (1,03-1,76)
CLCr (mL/min)		
30 ≤ e < 50	1,02 (0,79-1,32)	0,94 (0,73-1,22)
50 ≤ e < 80	0,75 (0,61-0,92)	0,90 (0,74-1,09)
≥ 80	0,59 (0,43-0,82)	0,87 (0,65-1,17)
Utilizzo di ASA	0,84 (0,69-1,03)	0,97 (0,79-1,18)
Utilizzo di Clopidogrel	0,89 (0,55-1,45)	0,92 (0,57-1,48)

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

L'estensione dello studio RE-LY (RELY-ABLE) ha fornito ulteriori dati di sicurezza per una coorte di pazienti che ha continuato ad assumere la stessa dose di dabigatran etexilato in accordo al trattamento assegnato nello studio RE-LY. I pazienti erano eleggibili per lo studio RELY-ABLE se non avevano sospeso in modo permanente il medicinale in studio al momento della visita finale dello studio RE-LY. I pazienti arruolati hanno continuato a ricevere, in doppio cieco, la stessa dose di dabigatran etexilato alla quale erano stati randomizzati nello studio RE-LY, per un follow up prolungato fino a 43 mesi dopo RE-LY (follow up medio totale RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 anni). Sono stati arruolati 5.897 pazienti, che rappresentavano il 49% dei pazienti originariamente randomizzati a ricevere dabigatran etexilato nello studio RE-LY e l'86% dei pazienti eleggibili per RELY-ABLE.

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

L'incidenza degli eventi, inclusi gli eventi di sanguinamento maggiore e altri eventi di sanguinamento, è risultata coerente con quanto osservato nello studio RE-LY.

Dati degli studi non interventistici

Uno studio non interventistico (GLORIA-AF) ha raccolto in modo prospettico (nella sua seconda fase) dati di sicurezza ed efficacia in pazienti con FANV di nuova diagnosi, trattati con dabigatran etexilato in condizioni di real world. Lo studio includeva 4.859 pazienti che assumevano dabigatran etexilato (il 55% trattati con 150 mg bid, il 43% trattati con 110 mg bid, il 2% trattati con 75 mg bid). I pazienti sono stati sottoposti a follow-up per 2 anni. I punteggi CHADS₂ e HAS-BLED medi erano rispettivamente 1,9 e 1,2. Il tempo medio di follow-up durante la terapia è stato di 18,3 mesi. Si sono verificati 0,97 sanguinamenti maggiori per 100 anni-paziente. Sono stati segnalati 0,46 sanguinamenti potenzialmente fatali per 100 anni-paziente, 0,17 emorragie intracraniche per 100 anni-paziente e 0,60 sanguinamenti gastrointestinali per 100 anni-paziente. Si sono verificati 0,65 ictus per 100 anni-paziente.

Inoltre, in uno studio non interventistico [Graham DJ et al., Circulation 2015;131:157--164] in più di 134.000 pazienti anziani con FANV negli Stati Uniti (con un contributo di oltre 37.500 anni-paziente di tempo di follow-up durante la terapia) dabigatran etexilato (84% dei pazienti trattati con 150 mg bid, il 16% dei pazienti trattati con 75 mg bid) era associato ad un rischio ridotto di ictus ischemico (hazard ratio 0,80, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0,67-0,96), emorragia intracranica (hazard ratio 0,34, IC 0,26-0,46), mortalità (hazard ratio 0,86, IC 0,77-0,96) e aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (hazard ratio 1,28, IC 1,14-1,44) rispetto a warfarin. Non è stata riscontrata alcuna differenza per i sanguinamenti maggiori (hazard ratio 0,97, IC 0,88-1,07).

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

Pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere per fibrillazione atriale

È stato condotto uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico, esplorativo e in aperto con valutazione dell'endpoint in cieco aggiudicato centralmente (RE-CIRCUIT) su 704 pazienti in trattamento stabile con anticoagulanti. Nell'ambito dello studio è stato confrontato dabigatran etexilato 150 mg somministrato due volte al giorno senza interruzione del trattamento, con warfarin (INR target 2,0-3,0) somministrato in modo ininterrotto durante ablazione transcateretere per fibrillazione atriale parossistica o persistente. Su 704 pazienti arruolati, 317 sono stati sottoposti ad ablazione della fibrillazione atriale senza interruzione del trattamento con dabigatran e 318 sono stati sottoposti ad ablazione della fibrillazione atriale mentre erano in trattamento ininterrotto con warfarin. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiografia transesofagea (TEE) prima dell'ablazione transcateretere. L'outcome primario (sanguinamenti giudicati maggiori, secondo i criteri ISTH) si è verificato in 5 (1,6%) pazienti del gruppo trattato con dabigatran etexilato e in 22 (6,9%) pazienti del gruppo trattato con warfarin (differenza di rischio -5,3%; IC 95% -8,4, -2,2; P=0,0009). Dal momento dell'ablazione e fino a 8 settimane dopo l'ablazione, non si è verificato alcun evento dell'endpoint composito di ictus/embolia sistemica/attacco ischemico transitorio (TIA) nel braccio dei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato, mentre si è verificato un evento (TIA) nel braccio trattato con warfarin. Lo studio esplorativo ha dimostrato che, nell'ambito dell'ablazione, dabigatran etexilato era associato a una riduzione significativa dell'incidenza di sanguinamenti maggiori rispetto a warfarin (INR target 2,0-3,0).

Pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) con stent

È stato condotto uno studio di fase IIIb, prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione degli endpoint in cieco (PROBE) su 2.725 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare sottoposti a PCI con stent (RE-DUAL PCI) volto a valutare la duplice terapia con dabigatran etexilato (110 mg o 150 mg bid) più clopidogrel o ticagrelor (antagonista di P2Y12) verso la triplice terapia con warfarin (INR 2,0-3,0) più clopidogrel o ticagrelor e ASA. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg bid oppure dabigatran etexilato 150 mg bid o la triplice terapia con warfarin. I pazienti anziani al di fuori degli Stati Uniti (età ≥ 80 anni per tutti i paesi, età ≥ 70 anni per il Giappone) sono stati assegnati in modo randomizzato al gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg o al gruppo trattato con triplice terapia con warfarin. L'endpoint primario era un endpoint composito di sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti secondo la definizione ISTH.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del 15,4% (151 pazienti) nel gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg rispetto al 26,9% (264 pazienti) nel gruppo trattato con triplice terapia con warfarin (HR 0,52; IC al 95% 0,42, 0,63; P<0,0001 per la non inferiorità e P<0,0001 per la superiorità) e 20,2% (154 pazienti) nel gruppo trattato con duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg rispetto al 25,7% (196 pazienti) nel gruppo corrispondente trattato con triplice terapia con warfarin (HR 0,72; IC al 95% 0,58, 0,88; P<0,0001 per la non inferiorità e P=0,002 per la superiorità). Come parte dell'analisi descrittiva, i sanguinamenti maggiori secondo la definizione TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) sono stati inferiori in entrambi i gruppi trattati con la duplice terapia contenente dabigatran etexilato rispetto al gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin: 14 eventi (1,4%) nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg rispetto ai 37 eventi (3,8%) nel gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,37; IC al 95% 0,20, 0,68; P=0,002) e 16 eventi (2,1%) nel gruppo trattato con la duplice terapia contenente dabigatran etexilato 150 mg rispetto a 30 eventi (3,9%) nel gruppo corrispondente trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,51; IC al 95% 0,28, 0,93; P=0,03). Per entrambi i gruppi trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato sono stati riscontrati tassi più bassi di emorragia intracranica rispetto al gruppo corrispondente trattato con la triplice terapia con warfarin: 3 eventi (0,3%) nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg rispetto a 10 eventi (1,0%) nel gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,30; IC al 95% 0,08, 1,07; P=0,06) e 1 evento (0,1%)

nel gruppo trattato con la duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg rispetto a 8 eventi (1,0%) nel gruppo corrispondente trattato con la triplice terapia con warfarin (HR 0,12; IC al 95% 0,02, 0,98; P=0,047). L'incidenza dell'endpoint composito di efficacia relativo a mortalità, eventi tromboembolici (infarto del miocardio, ictus o embolia sistemica) o rivascolarizzazione non pianificata nei due gruppi combinati trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato non era inferiore al gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin (rispettivamente 13,7% verso 13,4%; HR 1,04; IC al 95% 0,84, 1,29; P=0,0047 per la non inferiorità). Tra entrambi i gruppi trattati con la duplice terapia con dabigatran etexilato e il gruppo trattato con la triplice terapia con warfarin non sono state rilevate differenze statistiche nei singoli componenti degli endpoint di efficacia.

Questo studio ha dimostrato che, nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a PCI con stent, il trattamento con la duplice terapia con dabigatran etexilato e un antagonista di P2Y12 ha ridotto in modo significativo il rischio di sanguinamenti rispetto al trattamento con la triplice terapia con warfarin, con una non inferiorità per gli eventi tromboembolici compositi.

Trattamento della TVP e dell'EP negli adulti (trattamento di TVP/EP)

L'efficacia e la sicurezza sono state studiate in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, gemelli, RE-COVER e RE-COVER II. Questi studi confrontavano dabigatran etexilato (150 mg bid) con warfarin (INR target 2,0-3,0) in pazienti con TVP e/o EP acuta. L'obiettivo primario di questi studi era determinare se dabigatran etexilato era non inferiore a warfarin nel ridurre il manifestarsi dell'endpoint primario composito di recidiva di TVP e/o EP sintomatica e di morti correlate entro i 6 mesi di trattamento.

Negli studi RE-COVER e RE-COVER II sono stati randomizzati in totale 5.153 pazienti e 5.107 sono stati trattati.

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

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

Tabella 22: Endpoint primari e secondari di efficacia (TEV comprende TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi combinata degli studi RECOVER e RECOVER II

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Pazienti trattati	2.553	2.554
Recidive di TEV sintomatiche e morti correlate a TEV	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza 95%)	1,09 (0,77-1,54)	
Endpoints secondari di efficacia		
Recidive di TEV sintomatiche e morti per tutte le cause	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Intervallo di confidenza 95%	3,52-5,13	3,34-4,91
TVP sintomatica	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Intervallo di confidenza 95%	1,29-2,35	1,09-2,08
EP sintomatica	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Intervallo di confidenza 95%	0,70-1,54	0,67-1,49
Morti correlate a TEV	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Intervallo di confidenza 95%	0,04-0,40	0,02-0,34
Morti per tutte le cause	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Intervallo di confidenza 95%	1,49-2,62	1,52-2,66

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

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

L'obiettivo dello studio RE-MEDY era di confrontare la sicurezza e l'efficacia di dabigatran etexilato per via orale (150 mg bid) con warfarin (INR target 2,0-3,0) per il trattamento a lungo termine e la prevenzione delle recidive di TVP sintomatiche e/o EP. Un totale di 2.866 pazienti sono stati randomizzati e 2.856 trattati. La durata del trattamento con dabigatran etexilato era compresa tra 6 e 36 mesi (mediana 534,0 giorni). Per i pazienti randomizzati a warfarin, il tempo mediano nell'intervallo terapeutico (INR 2,0-3,0) era il 64,9%.

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

Tabella 23: Endpoint primari e secondari di efficacia (TEV comprende TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi dello studio REMEDY

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Pazienti trattati	1.430	1.426
Recidive di TEV sintomatiche e morti correlate a TEV	26 (1,8 %)	18 (1,3%)
Hazard ratio verso warfarin (intervallo di confidenza 95%)	1,44 (0,78-2,64)	
Margine di non inferiorità	2,85	
Pazienti con evento a 18 mesi	22	17
Rischio cumulativo a 18 mesi (%)	1,7	1,4
Differenza di rischio verso warfarin (%)	0,4	
Intervallo di confidenza 95%		
Margine di non inferiorità	2,8	
Endpoint secondari di efficacia		
Recidive di TEV sintomatiche e morti per tutte le cause	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Intervallo di confidenza 95%	2,12-3,95	1,77-3,48
TVP sintomatica	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Intervallo di confidenza 95%	0,69-1,90	0,49-1,55
EP sintomatica	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Intervallo di confidenza 95%	0,34-1,28	0,11-0,82
Morti correlate a TEV	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Intervallo di confidenza 95%	0,00-0,39	0,00-0,39
Morti per tutte le cause	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Intervallo di confidenza 95%	0,69-1,90	0,80-2,07

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

Lo studio RE-SONATE ha dimostrato che dabigatran etexilato era superiore al placebo nella prevenzione delle recidive di episodi di TVP/EP sintomatiche incluse morti per cause non spiegate, con una riduzione del rischio da 5,6% a 0,4% (riduzione relativa del rischio del 92% basata sull'hazard ratio) durante il periodo di trattamento ($p < 0,0001$). Tutte le analisi secondarie e di sensibilità dell'endpoint primario e tutti gli endpoint secondari hanno mostrato la superiorità di dabigatran etexilato sul placebo.

Lo studio includeva un periodo di follow-up osservazionale di 12 mesi dopo la conclusione del trattamento. Dopo la sospensione del trattamento l'effetto si è mantenuto fino alla fine del periodo di follow-up, indicando che l'effetto iniziale del trattamento con dabigatran etexilato è sostenuto. Non è stato osservato effetto rebound. Alla fine del periodo di follow-up gli eventi di TEV nei pazienti trattati con dabigatran etexilato erano il 6,9% rispetto al 10,7% nel gruppo trattato con placebo (hazard ratio 0,61 (IC 95% 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Tabella 24: Endpoint primari e secondari di efficacia (TEV comprende TVP e/o EP) fino alla fine del periodo post-trattamento relativi all'analisi dello studio RE-SONATE

	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Placebo
Pazienti trattati	681	662
Recidive di TEV sintomatiche e morti correlate	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Hazard ratio verso placebo (intervallo di confidenza 95%)	0,08 (0,02-0,25)	
Valore di p per superiorità	< 0,0001	
Endpoint secondari di efficacia		
Recidive di TEV sintomatiche e morti per tutte le cause	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Intervallo di confidenza 95%	0,09-1,28	3,97-7,62
TVP sintomatica	2 (0,3%)	23 (3,5%)
Intervallo di confidenza 95%	0,04-1,06	2,21-5,17
EP sintomatica	1 (0,1%)	14 (2,1%)
Intervallo di confidenza 95%	0,00-0,82	1,16-3,52
Morti correlate a TEV	0 (0)	0 (0)
Intervallo di confidenza 95%	0,00-0,54	0,00-0,56
Morti non spiegate	0 (0)	2 (0,3%)
Intervallo di confidenza 95%	0,00-0,54	0,04-1,09
Morti per tutte le cause	0 (0)	2 (0,3%)
Intervallo di confidenza 95%	0,00-0,54	0,04-1,09

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

Uno studio di fase II ha valutato dabigatran etexilato e warfarin in un totale di 252 pazienti che sono stati sottoposti in parte a impianto chirurgico recente di valvola meccanica (cioè sono stati arruolati durante il ricovero ospedaliero) e in parte a impianto chirurgico di valvola cardiaca meccanica da più di tre mesi. Sono stati osservati più eventi tromboembolici (soprattutto ictus e trombosi valvolare sintomatica/asintomatica) e più eventi di sanguinamento con dabigatran etexilato rispetto a warfarin. Nei pazienti dell'immediato post-operatorio i sanguinamenti maggiori si sono manifestati soprattutto come versamenti pericardici emorragici, in particolare nei pazienti che avevano iniziato dabigatran etexilato a breve distanza (cioè al giorno 3) dall'intervento chirurgico di impianto di protesi valvolare cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

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

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pradaxa in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'indicazione prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti con FANV (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici

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

In totale, sono stati randomizzati 267 pazienti. Di questi, 176 pazienti sono stati trattati con dabigatran etexilato e 90 pazienti in accordo alla SOC (1 paziente randomizzato non è stato trattato).

Centosessantotto pazienti avevano da 12 a meno di 18 anni di età, 64 pazienti da 2 a meno di 12 anni e 35 pazienti avevano un'età inferiore a 2 anni.

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

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

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

Complessivamente, 214 pazienti sono entrati nello studio; di questi, 162 pazienti dello stato di età 1 (da 12 a meno di 18 anni), 43 pazienti nello strato di età 2 (da 2 a meno di 12 anni) e 9 pazienti dello

strato di età 3 (dalla nascita a meno di 2 anni). Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) ha sviluppato TEV ricorrente confermato all'aggiudicazione nei primi 12 mesi dopo l'inizio del trattamento. Sanguinamenti confermati all'aggiudicazione durante il periodo di trattamento sono stati segnalati per 48 pazienti (22,5%) nei primi 12 mesi. La maggior parte dei sanguinamenti era minore. In 3 pazienti (1,4%), un sanguinamento maggiore confermato dall'aggiudicazione si è manifestato nei primi 12 mesi. Per 3 pazienti (1,4%), un sanguinamento CRNM confermato all'aggiudicazione è stato segnalato nei primi 12 mesi. Non vi sono stati decessi durante il trattamento. Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) hanno sviluppato una sindrome post-trombotica (PTS) o peggioramento di PTS nei primi 12 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Il cibo non altera la biodisponibilità di dabigatran etexilato, ma ritarda di 2 ore il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica al picco.

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

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

Distribuzione

È stato osservato un basso legame (34-35%), indipendente dalla concentrazione, di dabigatran alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione di dabigatran pari a 60-70 L supera il volume dei fluidi corporei totali indicando moderata distribuzione tissutale di dabigatran.

Biotrasformazione

Metabolismo ed escrezione di dabigatran sono stati studiati a seguito di somministrazione di una dose singola di dabigatran radiomarcato per via endovenosa a soggetti maschi sani. Dopo una dose endovenosa, la radioattività derivata da dabigatran era eliminata principalmente con le urine (85%).

L'escrezione fecale era stimata essere il 6% della dose somministrata. Il recupero della radioattività totale era compreso fra 88 e 94% della dose somministrata entro 168 ore dalla somministrazione. Dabigatran è soggetto a coniugazione con la formazione di acilglucuronidi farmacologicamente attivi. Esistono quattro isomeri posizionali 1-O, 2-O, 3-O, 4-O degli acilglucuronidi ciascuno stimato per meno del 10% del dabigatran totale nel plasma. Tracce di altri metaboliti sono rilevabili solo con metodi analitici altamente sensibili. Dabigatran è eliminato principalmente in forma immodificata con le urine, ad una velocità di circa 100 mL/min corrispondente alla velocità di filtrazione glomerulare.

Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di dabigatran hanno mostrato un calo bi esponenziale con un'emivita media terminale di 11 ore nei soggetti sani, anziani. Dopo dosi multiple è stata osservata un'emivita terminale di circa 12-14 ore. L'emivita era indipendente dalla dose. L'emivita è prolungata se la funzionalità renale è compromessa come mostrato nella tabella 25.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

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

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

Tabella 25: Emivita di dabigatran totale in soggetti sani ed in soggetti con funzionalità renale compromessa

velocità di filtrazione glomerulare (CLCr) [mL/min]	emivita gMedia (gCV%; intervallo) [h]
≥ 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

L'esposizione a dabigatran (al tempo di valle e di picco) è stata inoltre valutata in uno studio farmacocinetico prospettico in aperto randomizzato su pazienti affetti da FANV con compromissione renale grave (definita come clearance della creatinina [CLCr] pari a 15-30 mL/min) che assumevano dabigatran etexilato 75 mg due volte al giorno.

Questo regime posologico ha determinato una concentrazione media geometrica di valle di 155 ng/mL (gCV pari al 76,9%), misurata immediatamente prima della somministrazione della dose successiva e una concentrazione media geometrica di picco di 202 ng/mL (gCV pari al 70,6%) misurata due ore dopo la somministrazione dell'ultima dose.

La clearance di dabigatran per emodialisi è stata esaminata in 7 pazienti adulti con insufficienza renale cronica terminale (ESRD) senza fibrillazione atriale. La dialisi è stata condotta ad una velocità di flusso del dializzato di 700 mL/min, per una durata di quattro ore e ad una velocità di flusso sanguigno sia di 200 mL/min che di 350-390 mL/min. Ciò ha determinato una rimozione rispettivamente dal 50% al 60% delle concentrazioni di dabigatran. La quantità di sostanza rimossa per mezzo della dialisi è proporzionale alla velocità del flusso sanguigno fino a 300 mL/min. L'attività anticoagulante di dabigatran diminuiva con il ridursi delle concentrazioni plasmatiche e la relazione farmacocinetica/farmacodinamica non era alterata dalla procedura.

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

La CLCr mediana nello studio RE-COVER era di 100,4 mL/min. Il 21,7% dei pazienti aveva una compromissione renale lieve (CLCr > 50-< 80 mL/min) e il 4,5% dei pazienti aveva una compromissione renale moderata (CLCr tra 30 e 50 mL/min). I pazienti con compromissione renale lieve e moderata avevano mediamente, allo stato stazionario, concentrazioni plasmatiche di dabigatran prima della dose rispettivamente 1,8 volte e 3,6 volte più alte rispetto ai pazienti con CLCr > 80 mL/min. Valori simili di CLCr sono stati trovati nello studio RE-COVER II.

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

Pazienti anziani

Studi specifici di farmacocinetica di fase I condotti in soggetti anziani mostravano un aumento dal 40 al 60% dell'AUC e di più del 25% della C_{max} rispetto ai soggetti giovani.

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

Compromissione epatica

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

Peso corporeo

Le concentrazioni di dabigatran al tempo di valle erano più basse di circa il 20% nei pazienti adulti con peso corporeo > 100 kg rispetto ai pazienti con peso corporeo compreso tra 50 e 100 kg. La maggior parte dei pazienti (80,8%) aveva peso corporeo ≥ 50 kg e < 100 kg senza alcuna chiara differenza rilevabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I dati clinici disponibili in pazienti adulti di peso ≤ 50 kg sono limitati.

Genere

Nelle pazienti di sesso femminile con fibrillazione atriale l'esposizione al principio attivo è stata del 30% superiore rispetto ai pazienti di sesso maschile sia al tempo di valle che dopo somministrazione della dose. Non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Origine etnica

Non sono state osservate rilevanti differenze interetniche tra pazienti caucasici, afro-americani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardanti la farmacocinetica e la farmacodinamica di dabigatran.

Popolazione pediatrica

La somministrazione orale di dabigatran etexilato in accordo all'algoritmo definito da protocollo ha determinato un'esposizione al medicinale nel range osservato negli adulti con TVP/EP. Sulla base dell'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica degli studi DIVERSITY e 1160.108, le medie geometriche delle esposizioni al tempo di valle osservate erano pari rispettivamente a 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL e 99,1 ng/mL nei pazienti pediatrici con TEV da 0 a < 2 anni, da 2 a < 12 anni e da 12 a < 18 anni.

Interazioni farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

È stato osservato un effetto sulla fertilità femminile nella forma di diminuzione degli impianti ed aumento della perdita pre-impianto a dosi di 70 mg/kg (5 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti). A dosi tossiche per la madre (da 5 a 10 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti), nei ratti e nei conigli è stato osservato un calo del peso corporeo del feto e della vitalità con un aumento delle variazioni fetali. In uno studio pre- e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per la madre (dose corrispondente a un livello di esposizione plasmatica 4 volte superiore a quello osservato nei pazienti).

In uno studio di tossicità giovanile condotto in ratti Han Wistar, la mortalità è stata associata ad eventi di sanguinamento ad esposizioni simili a quelle con cui sono stati osservati sanguinamenti negli animali adulti. Nei ratti sia adulti sia giovani, la mortalità è ritenuta correlata all'attività farmacologica eccessiva di dabigatran associata a forze meccaniche esercitate durante la somministrazione e la manipolazione. I dati sulla tossicità giovanile non indicano né un'aumentata sensibilità alla tossicità né una tossicità specifica per gli animali giovani.

Negli studi di tossicità della durata della intera vita nei ratti e nei topi, non c'era evidenza di un potenziale tumorigeno di dabigatran fino a una dose massima di 200 mg/kg.

Dabigatran, la molecola attiva di dabigatran etexilato mesilato, è persistente nell'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Acido tartarico
Gomma arabica
Ipromellosa
Dimeticone 350
Talco
Idrossipropilcellulosa

Capsula

Carragenina
Potassio cloruro
Titanio diossido
Indigo carminio
Ipromellosa

Inchiostro nero per stampa
Gommalacca
Ferro ossido nero
Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister e flacone

3 anni

Una volta aperto il flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 4 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio divisibili per dose unitaria da 10 x 1 capsule rigide. Ogni confezione contiene 10, 30 o 60 capsule rigide.

Confezione multipla contenente 3 confezioni da 60 x 1 capsule rigide (180 capsule rigide). Ogni confezione singola della confezione multipla contiene 6 blister di alluminio divisibili per dose unitaria da 10 x 1 capsule rigide.

Confezione multipla contenente 2 confezioni da 50 x 1 capsule rigide (100 capsule rigide). Ogni confezione singola della confezione multipla contiene 5 blister di alluminio divisibili per dose unitaria da 10 x 1 capsule rigide.

Blister bianchi di alluminio divisibili per dose unitaria da 10 x 1 capsule rigide. Ogni confezione contiene 60 capsule rigide.

Flacone di polipropilene con tappo a vite contenente 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Quando si utilizzano le capsule di Pradaxa confezionate in blister, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- Un'unità del blister deve essere separata dal blister intero lungo la linea perforata.
- Il foglio di alluminio posto sulla parte posteriore deve essere sollevato e la capsula può essere estratta.
- La capsula rigida non deve essere spinta attraverso il foglio di alluminio del blister.
- Il foglio di alluminio del blister deve essere sollevato solo quando occorre una capsula rigida.

Quando si utilizzano le capsule rigide confezionate in flacone, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- Il flacone si apre premendo e ruotando il tappo.
- Dopo aver estratto la capsula, il tappo deve essere subito riposizionato sul flacone ed il flacone deve essere chiuso fermamente.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

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

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2008
Data del rinnovo più recente: 8 gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 20 mg granulato rivestito
Pradaxa 30 mg granulato rivestito
Pradaxa 40 mg granulato rivestito
Pradaxa 50 mg granulato rivestito
Pradaxa 110 mg granulato rivestito
Pradaxa 150 mg granulato rivestito

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene granulato rivestito con 20 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).
Ogni bustina contiene granulato rivestito con 30 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).
Ogni bustina contiene granulato rivestito con 40 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).
Ogni bustina contiene granulato rivestito con 50 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).
Ogni bustina contiene granulato rivestito con 110 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).
Ogni bustina contiene granulato rivestito con 150 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato rivestito.

Granulato rivestito di colore giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Per forme di dosaggio adeguate per l'età, vedere paragrafo 4.2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pradaxa granulato rivestito può essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 12 anni non appena il bambino è in grado di ingerire cibo morbido. Pradaxa capsule può essere utilizzato negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 8 anni che siano in grado di deglutire le capsule intere. Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale deve essere usato esclusivamente nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Quando si passa da una formulazione a un'altra, può essere necessario modificare la dose prescritta. Deve essere prescritta la dose adatta in base al peso e all'età del bambino come indicato nella tabella relativa ai dosaggi di una formulazione.

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

Il granulato rivestito di dabigatran etexilato deve essere assunto due volte al giorno, una dose al mattino e una alla sera, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. L'intervallo di somministrazione deve avvicinarsi il più possibile alle 12 ore.

La dose raccomandata di dabigatran etexilato granulato rivestito è basata sul peso e sull'età del paziente, come illustrato nelle tabelle 1 e 2. La dose deve essere aggiustata in base al peso e all'età man mano che il trattamento prosegue.

Per le combinazioni di peso ed età non elencate nelle tabelle di dosaggio non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla posologia.

Tabella 1: Dosi singole e giornaliere totali di dabigatran etexilato in milligrammi (mg) per pazienti di età inferiore a 12 mesi. Le dosi dipendono dal peso in chilogrammi (kg) e dall'età in mesi del paziente.

Combinazioni peso/età		Dose singola in mg	Dose giornaliera totale in mg
Peso in kg	Età in MESI		
da 2,5 a <3	da 4 a <5	20	40
da 3 a <4	da 3 a <6	20	40
da 4 a <5	da 1 a <3	20	40
	da 3 a <8	30	60
	da 8 a <10	40	80
da 5 a <7	da 0 a <1	20	40
	da 1 a <5	30	60
	da 5 a <8	40	80
	da 8 a <12	50	100
da 7 a <9	da 3 a <4	40	80
	da 4 a <9	50	100
	da 9 a <12	60	120
da 9 a <11	da 5 a <6	50	100
	da 6 a <11	60	120
	da 11 a <12	70	140
da 11 a <13	da 8 a <10	70	140
	da 10 a <12	80	160
da 13 a <16	da 10 a <11	80	160
	da 11 a <12	100	200

Si riportano di seguito le combinazioni di bustine utili a ottenere le singole dosi raccomandate nella tabella relativa ai dosaggi. Sono possibili altre combinazioni.

20 mg: una bustina da 20 mg

60 mg: due bustine da 30 mg

30 mg: una bustina da 30 mg

70 mg: una bustina da 30 mg più una da 40 mg

40 mg: una bustina da 40 mg

80 mg: due bustine da 40 mg

50 mg: una bustina da 50 mg

100 mg: due bustine da 50 mg

Tabella 2: Dosi singole e giornaliere totali di dabigatran etexilato in milligrammi (mg) per pazienti da 1 a meno di 12 anni. Le dosi dipendono dal peso in chilogrammi (kg) e dall'età in anni del paziente.

Combinazioni peso/età		Dose singola in mg	Dose giornaliera totale in mg
Peso in kg	Età in ANNI		
da 5 a <7	da 1 a <2	50	100
da 7 a <9	da 1 a <2	60	120
	da 2 a <4	70	140
da 9 a <11	da 1 a <1,5	70	140
	da 1,5 a <7	80	160
da 11 a <13	da 1 a <1,5	80	160
	da 1,5 a <2,5	100	200
	da 2,5 a <9	110	220
da 13 a <16	da 1 a <1,5	100	200
	da 1,5 a <2	110	220
	da 2 a <12	140	280
da 16 a <21	da 1 a <2	110	220
	da 2 a <12	140	280
da 21 a <26	da 1,5 a <2	140	280
	da 2 a <12	180	360
da 26 a <31	da 2,5 a <12	180	360
da 31 a <41	da 2,5 a <12	220	440
da 41 a <51	da 4 a <12	260	520
da 51 a <61	da 5 a <12	300	600
da 61 a <71	da 6 a <12	300	600
da 71 a <81	da 7 a <12	300	600
>81	da 10 a <12	300	600

Si riportano di seguito le combinazioni di bustine utili a ottenere le singole dosi raccomandate nella tabella relativa ai dosaggi. Sono possibili altre combinazioni.

50 mg: una bustina da 50 mg
 60 mg: due bustine da 30 mg
 70 mg: una bustina da 30 mg più una da 40 mg
 80 mg: due bustine da 40 mg
 100 mg: due bustine da 50 mg
 110 mg: una bustina da 110 mg
 140 mg: una bustina da 30 mg più una da 110 mg
 180 mg: una bustina da 30 mg più una da 150 mg
 220 mg: due bustine da 110 mg
 260 mg: una bustina da 110 mg più una da 150 mg
 300 mg: due bustine da 150 mg

Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento

Prima di iniziare il trattamento, deve essere stimata la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) utilizzando la formula di Schwartz (metodo utilizzato per la valutazione della creatinina da verificare presso il laboratorio locale).

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti pediatrici con un eGFR < 50 mL/min/1,73 m² è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con un eGFR ≥ 50 mL/min/1,73 m² devono essere trattati con la dose definita alle tabelle 1 e 2.

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

Durata del trattamento

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

Mancata assunzione di una dose

La dose di dabigatran etexilato dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva. Dopodiché la dose dimenticata deve essere omessa. Non deve mai essere assunta una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se una dose è stata assunta solo in parte, non si deve tentare di somministrare una seconda dose in quel momento; la dose successiva deve essere assunta come previsto circa 12 ore più tardi.

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

Il trattamento con dabigatran etexilato non deve essere interrotto senza consulto medico. Coloro che si prendono cura del paziente devono essere informate di contattare il medico se il bambino sviluppa sintomi gastrointestinali quali dispepsia (vedere paragrafo 4.8).

Switch

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

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:
Bisogna sospendere l'anticoagulante parenterale ed iniziare dabigatran etexilato 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Da dabigatran etexilato ad antagonisti della vitamina K (AVK):
I pazienti devono iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato. Poiché dabigatran etexilato influisce sul valore del rapporto internazionale normalizzato (INR), lo stesso rifletterà meglio l'effetto dell'AVK solo dopo che siano trascorsi almeno 2 giorni dalla sospensione di dabigatran etexilato. Fino ad allora i valori di INR devono essere interpretati con cautela.

Da AVK a dabigatran etexilato:
L'AVK deve essere sospeso. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena l'INR sia < 2.0.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Il granulato rivestito deve essere miscelato con del cibo prima dell'assunzione, utilizzando esclusivamente succo di mela o i cibi morbidi indicati nelle istruzioni per l'uso. Il medicinale deve essere somministrato entro 30 minuti dopo la miscelazione con il cibo o con succo di mela. Il granulato rivestito non è compatibile con il latte o i latticini.

Questo medicinale non è compatibile con i sondini per l'alimentazione.

Per informazioni dettagliate sull'uso di questo medicinale, consultare le "Istruzioni per l'uso" del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- eGFR < 50 mL/min/1,73 m² nei pazienti pediatrici
- Sanguinamento attivo clinicamente significativo
- Lesioni o condizioni, se considerate un fattore di rischio significativo di sanguinamento maggiore. Possono includere ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspaniali o intracerebrali
- Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, apixaban ecc.) fatta eccezione per specifiche circostanze. Tra queste il cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).
- Compromissione epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza
- Trattamento concomitante con i seguenti forti inibitori della P-gp: ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo, dronedarone e l'associazione a dose fissa glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.5)
- Protesi valvolari cardiache che richiedano trattamento anticoagulante (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio emorragico

Dabigatran etexilato deve essere utilizzato con cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento o quando usato in concomitanza con medicinali che alterano l'emostasi attraverso l'inibizione della aggregazione piastrinica. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia. Un'improvvisa caduta dei valori di emoglobina e/o dell'ematocrito o della pressione arteriosa deve indurre alla ricerca del sito di sanguinamento.

L'efficacia e la sicurezza dell'inattivatore specifico idarucizumab, utilizzato in pazienti adulti in caso di sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato, quando si rende necessaria una rapida inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran. Per i pazienti adulti, altre possibili opzioni sono sangue intero fresco, plasma congelato fresco, concentrato di fattore della coagulazione (attivato o non attivato), concentrati di fattore VIIa ricombinante o di piastrine (vedere anche paragrafo 4.9).

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

Fattori di rischio

La tabella 3 riassume i fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

Tabella 3: Fattori di rischio che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

	Fattore di rischio
Fattori che aumentano i livelli plasmatici di dabigatran	<u>Maggiori:</u> <ul style="list-style-type: none">• Forti inibitori della P-gp (vedere paragrafi 4.3 e 4.5)• Co-somministrazione di inibitori della P-gp da deboli a moderati (ad es. amiodarone, verapamil, chinidina e ticagrelor; vedere paragrafo 4.5)
Interazioni farmacodinamiche (vedere paragrafo 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• ASA e altri inibitori della aggregazione piastrinica come clopidogrel• FANS• Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o Inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI)• Altri medicinali che possono alterare l'emostasi
Patologie / procedure con rischi emorragici speciali	<ul style="list-style-type: none">• Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti• Trombocitopenia o disturbi della funzionalità delle piastrine• Biopsia recente, trauma maggiore• Endocardite batterica• Esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo

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

Precauzioni e gestione del rischio emorragico

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

Valutazione del rapporto beneficio/rischio

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

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

Stretto controllo clinico

È raccomandata un'attenta osservazione clinica per la ricerca di segni di sanguinamento o anemia durante il trattamento, soprattutto se i fattori di rischio sono combinati (vedere tabella 3 sopra riportata). È richiesta particolare cautela quando dabigatran etexilato viene somministrato in modo concomitante a verapamil, amiodarone, chinidina o claritromicina (inibitori della P-gp), soprattutto quando si verifichi un sanguinamento e con particolare attenzione nel caso di pazienti con funzione renale ridotta (vedere paragrafo 4.5).

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

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

I pazienti che sviluppano un'insufficienza renale acuta devono sospendere l'assunzione di dabigatran etexilato.

Quando si verifica un grave sanguinamento, il trattamento deve essere sospeso e l'origine del sanguinamento analizzata. L'efficacia e la sicurezza dell'inattivatore specifico (idarucizumab) di dabigatran non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

Parametri di laboratorio relativi alla coagulazione

Anche se questo medicinale non richiede un monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione, può essere utile la valutazione dell'effetto anticoagulante correlato a dabigatran per rilevare un'esposizione eccessivamente alta a dabigatran in presenza di ulteriori fattori di rischio.

Il tempo di trombina su plasma diluito (dTT), il tempo di ecarina (ECT), il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono fornire informazioni utili, ma i risultati devono essere interpretati con cautela data la variabilità tra i test (vedere paragrafo 5.1).

Il test INR (rapporto internazionale normalizzato) non è attendibile nei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato e sono stati riportati falsi positivi di innalzamento dell'INR. Pertanto il test INR non deve essere effettuato.

Non sono noti valori limite di soglia dei test della coagulazione a valle che possono essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento in pazienti pediatrici.

Utilizzo di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto

Può essere considerato l'utilizzo di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto se il paziente presenta un dTT, ECT o un aPTT al di sotto del limite superiore della norma (ULN), in accordo all'intervallo di riferimento locale.

Chirurgia e interventi

I pazienti in trattamento con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a intervento chirurgico o a procedure invasive sono esposti a un aumentato rischio di sanguinamento. Pertanto gli interventi chirurgici possono richiedere la sospensione temporanea di dabigatran etexilato.

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

Intervento chirurgico o procedure di emergenza

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso.

L'efficacia e la sicurezza dell'inattivatore specifico (idarucizumab) di dabigatran non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

Intervento chirurgico o procedure subacute

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso. L'operazione/intervento, se possibile, deve essere rimandato almeno fino a 12 ore dopo l'ultima dose assunta. Se l'intervento non può essere

rimandato può verificarsi un maggior rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto all'urgenza dell'intervento.

Chirurgia elettiva

Se possibile, dabigatran etexilato deve essere sospeso almeno 24 ore prima di procedure invasive o chirurgiche. Nei pazienti esposti ad un maggior rischio di sanguinamento o nella chirurgia maggiore dove può essere necessaria una completa emostasi, considerare la sospensione di dabigatran etexilato 2-4 giorni prima dell'intervento chirurgico.

Le regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici sono riassunte alla tabella 4.

Tabella 4: Regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici

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

Anestesia spinale/anestesia epidurale/puntura lombare

Procedure quali l'anestesia spinale richiedono funzioni emostatiche normali.

Il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato nei casi di puntura traumatica o ripetuta e dall'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente dei segni neurologici e sintomi di ematoma spinale o epidurale.

Fase post-operatoria

Il trattamento con dabigatran etexilato deve essere ripreso/iniziato non appena possibile dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, purché sia stato stabilito che la situazione clinica consente un'adeguata emostasi.

I pazienti a rischio di sanguinamento o i pazienti a rischio di sovraesposizione (vedere tabella 3) devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

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

Compromissione epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati, al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (ULN), sono stati esclusi dagli studi clinici principali. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti e pertanto l'uso di dabigatran etexilato non è raccomandato in questa popolazione. È controindicato in caso di compromissione epatica o di malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza (vedere paragrafo 4.3).

Interazioni con induttori della P-gp

Con la somministrazione concomitante di induttori della P-gp si può prevedere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pertanto la somministrazione contemporanea deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), tra cui dabigatran etexilato, non sono raccomandati nei pazienti con storia pregressa di trombosi ai quali è diagnosticata la sindrome antifosfolipidica. In particolare, per pazienti triplo-positivi (per anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), il trattamento con DOAC può essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

Pazienti con tumore in atto

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

Popolazione pediatrica molto specifica

Per alcuni pazienti pediatrici molto specifici, ad esempio quelli con patologie dell'intestino tenue che possono influire sull'assorbimento, deve essere considerato l'uso di un anticoagulante con somministrazione per via parenterale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Interazioni del trasportatore

Dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-gp. La somministrazione concomitante con inibitori della P-gp (vedere tabella 5) è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.

Se non diversamente prescritto in modo specifico, è richiesto uno stretto controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran sia co-somministrato con forti inibitori della P-gp. Vedere anche i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Tabella 5 Interazioni del trasportatore

<u>Inibitori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)</i>	
Ketoconazolo	Ketoconazolo dopo una dose singola orale di 400 mg ha aumentato i valori totali di AUC _{0-∞} e C _{max} di dabigatran rispettivamente di 2,38 volte e 2,35 volte, e rispettivamente di 2,53 volte e 2,49 volte, dopo dosi multiple orali di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno.
Dronedarone	Quando dabigatran etexilato e dronedarone erano somministrati contestualmente i valori totali dell'AUC _{0-∞} e della C _{max} di dabigatran aumentavano rispettivamente di circa 2,4 volte e 2,3 volte, dopo dosi multiple di 400 mg di dronedarone bid, e rispettivamente di circa 2,1 volte e 1,9 volte dopo una dose singola di 400 mg.
Itraconazolo, ciclosporina	Sulla base dei risultati <i>in vitro</i> ci si può aspettare un effetto simile a quello di ketoconazolo.

Glecaprevir / pibrentasvir	L'uso concomitante di dabigatran etexilato con l'associazione a dose fissa degli inibitori della P-gp glecaprevir/pibrentasvir ha dimostrato di aumentare l'esposizione a dabigatran e può aumentare il rischio di sanguinamento.
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> tacrolimus ha dimostrato avere un effetto inibitorio sulla P-gp simile a quello osservato per itraconazolo e ciclosporina. Dabigatran etexilato non è stato studiato clinicamente in associazione a tacrolimus. Tuttavia, i limitati dati clinici disponibili con un altro substrato della P-gp (everolimus) suggeriscono che l'inibizione della P-gp con tacrolimus sia più debole di quella osservata con potenti inibitori della P-gp.
<i>Uso concomitante con cautela (vedere paragrafo e 4.4)</i>	
Verapamil	Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato co-somministrato con verapamil per via orale, la C_{max} e l'AUC di dabigatran aumentavano, ma le dimensioni di questo cambiamento variavano in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di verapamil (vedere paragrafo 4.4). L'aumento massimo di esposizione a dabigatran è stato osservato con la prima dose di una formulazione a rilascio immediato di verapamil, somministrata un'ora prima dell'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa 2,8 volte e dell'AUC di circa 2,5 volte). L'effetto era progressivamente diminuito con la somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato (aumento della C_{max} di circa 1,9 volte e dell'AUC di circa 1,7 volte) o con la somministrazione di dosi multiple di verapamil (aumento della C_{max} di circa 1,6 volte e aumento dell'AUC di circa 1,5 volte). Non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa 1,1 volte e aumento dell'AUC di circa 1,2 volte). Ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore.
Amiodarone	Quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con una dose singola orale di 600 mg di amiodarone, la quantità e la velocità di assorbimento di amiodarone e del suo metabolita attivo DEA sono rimaste essenzialmente immutate. L'AUC e la C_{max} di dabigatran sono aumentate di circa 1,6 volte e 1,5 volte rispettivamente. Considerando la lunga emivita di amiodarone, la potenziale interazione può perdurare per settimane dopo la sospensione di amiodarone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Chinidina	Chinidina è stata somministrata a dosi di 200 mg ogni 2 ore fino ad una dose totale di 1.000 mg. Dabigatran etexilato è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi, al terzo giorno con o senza chinidina. L'AUC _{t,ss} e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate rispettivamente in media di 1,53 volte e di 1,56 volte, con la somministrazione concomitante di chinidina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Claritromicina	Quando claritromicina (500 mg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione a dabigatran etexilato in volontari sani, è stato osservato un aumento dell'AUC di circa 1,19 volte e della C_{max} di circa 1,15 volte.
Ticagrelor	Quando una dose singola di 75 mg di dabigatran etexilato è stata somministrata contemporaneamente a una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor, l'AUC e la C_{max} di dabigatran sono aumentate rispettivamente di 1,73 e di 1,95 volte. Dopo somministrazione multipla di 90 mg di ticagrelor bid l'aumento dell'esposizione a dabigatran è di 1,56 e di 1,46 volte rispettivamente per la C_{max} e l'AUC. La somministrazione concomitante di una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor e di 110 mg di dabigatran etexilato (allo stato stazionario) aumentava la AUC _{t,ss} e

	<p>la $C_{max,ss}$ di dabigatran rispettivamente di 1,49 volte e di 1,65 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Quando una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor veniva somministrata 2 ore dopo la somministrazione di dabigatran etexilato 110 mg (allo stato stazionario), l'aumento della $AUC_{\tau,ss}$ e della $C_{max,ss}$ di dabigatran si riduceva rispettivamente a 1,27 volte ed a 1,23 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Questa somministrazione scaglionata è quella raccomandata per cominciare ticagrelor con una dose iniziale.</p> <p>La somministrazione concomitante di 90 mg di ticagrelor bid (dose di mantenimento) con 110 mg di dabigatran etexilato aumentava la $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ aggiustate di dabigatran rispettivamente di 1,26 volte e di 1,29 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato.</p>
Posaconazolo	Anche posaconazolo in parte inibisce la P-gp, ma non è stato studiato clinicamente. La co-somministrazione di dabigatran etexilato e posaconazolo deve essere effettuata con cautela.
<u>Induttori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante da evitare</i>	
es. rifampicina, erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina o fenitoina	<p>È atteso che la somministrazione concomitante riduca le concentrazioni di dabigatran.</p> <p>La pre-somministrazione dell'induttore rifampicina ad una dose di 600 mg una volta al giorno per 7 giorni ha ridotto il picco totale di dabigatran e l'esposizione totale rispettivamente del 65,5% e del 67%. L'effetto induttore era diminuito determinando un'esposizione a dabigatran vicina al valore di riferimento entro il settimo giorno successivo alla sospensione del trattamento con rifampicina. Dopo ulteriori 7 giorni non sono stati osservati incrementi della biodisponibilità.</p>
<u>Inibitori della proteasi come ritonavir</u>	
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
es. ritonavir e le sue associazioni con altri inibitori della proteasi	Questi influiscono sulla P-gp (sia come inibitori che come induttori). Poiché non sono stati studiati, l'uso concomitante con dabigatran etexilato non è raccomandato.
<u>Substrato della P-gp</u>	
Digossina	In uno studio condotto su 24 soggetti sani, quando dabigatran etexilato è stato somministrato in associazione a digossina non sono state osservate modifiche dell'esposizione a digossina né alterazioni cliniche significative dell'esposizione a dabigatran.

Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

Con i seguenti trattamenti che possono incrementare il rischio di sanguinamento quando utilizzati in concomitanza a dabigatran etexilato non c'è esperienza o è limitata: anticoagulanti come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (EBPM) e derivati dell'eparina (fondaparinux, desirudina), medicinali trombolitici e antagonisti della vitamina K, rivaroxaban o altri anticoagulanti

orali (vedere paragrafo 4.3) e antiaggreganti piastrinici quali antagonisti del recettore della GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, destrano e sulfpirazone (vedere paragrafo 4.4).

L'ENF può essere somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.3).

Tabella 6 Interazioni con anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

FANS	I FANS somministrati come analgesici a breve durata d'azione hanno mostrato di non essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento quando somministrati in concomitanza a dabigatran etexilato. In uno studio di fase III che ha confrontato dabigatran e warfarin per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (RE-LY), l'uso di FANS aumentava il rischio di sanguinamento di circa il 50% sia con dabigatran etexilato che con warfarin.
Clopidogrel	In volontari sani, giovani, di sesso maschile la somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e clopidogrel non determinava un ulteriore prolungamento dei tempi di sanguinamento capillare rispetto a clopidogrel in monoterapia. Inoltre, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ e le misure di coagulazione per l'effetto di dabigatran o l'inibizione dell'aggregazione piastrinica come misura dell'effetto di clopidogrel sono rimaste essenzialmente immutate confrontando il trattamento combinato e i rispettivi mono-trattamenti. Con una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate di circa il 30-40% (vedere paragrafo 4.4).
ASA	La co-somministrazione di ASA e di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno può aumentare il rischio di ogni tipo di sanguinamento dal 12% al 18% e 24% con 81 mg e 325 mg di ASA rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).
EBPM	L'uso concomitante di EBPM quale enoxaparina e dabigatran etexilato non è stato valutato in modo specifico. Dopo il passaggio da un trattamento di 3 giorni con 40 mg di enoxaparina somministrati una volta al giorno per via s.c., 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di enoxaparina l'esposizione a dabigatran era lievemente inferiore rispetto a quella successiva alla somministrazione di dabigatran etexilato da solo (dose singola da 220 mg). È stata osservata una maggiore attività anti-FXa/FIIa dopo la somministrazione di dabigatran etexilato preceduta dal pre-trattamento con enoxaparina rispetto al trattamento con dabigatran etexilato da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto ad un effetto trainante del trattamento con enoxaparina ed è considerato non clinicamente rilevante. I risultati di altri test di attività anticoagulante correlata a dabigatran non erano modificati in modo significativo dal pre-trattamento con enoxaparina.

Altre interazioni

Tabella 7 Altre interazioni

<u><i>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI)</i></u>	
SSRI e SNRI	Gli SSRI e gli SNRI hanno incrementato il rischio di sanguinamento in tutti i gruppi di trattamento di uno studio clinico di fase III nell'ambito del quale si confrontava dabigatran vs. warfarin per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale (RE-LY).
<u><i>Sostanze che influenzano il pH gastrico</i></u>	
Pantoprazolo	Quando Pradaxa è stato somministrato in associazione a pantoprazolo, è stata osservata una riduzione di circa il 30% dell'AUC di dabigatran. Pantoprazolo ed altri inibitori della pompa protonica (PPI) sono stati co-somministrati con Pradaxa negli studi clinici e il trattamento concomitante con PPI non ha mostrato una riduzione dell'efficacia di Pradaxa.
Ranitidina	La somministrazione di ranitidina con dabigatran etexilato non ha effetti clinicamente rilevanti sull'assorbimento di dabigatran.

Interazioni legate al profilo metabolico di dabigatran etexilato e dabigatran

Dabigatran etexilato e dabigatran non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi umani del citocromo P450. Pertanto non sono attese interazioni con medicinali correlati e dabigatran.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Pradaxa in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Pradaxa non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario.

Allattamento

Non vi sono dati clinici riguardanti gli effetti di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Pradaxa.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo.

Negli studi condotti sugli animali è stato osservato un effetto sulla fertilità femminile in termini di diminuzione degli impianti e aumento di perdite pre-impianto ad una dose di 70 mg/kg (esposizione plasmatica 5 volte superiore rispetto a quella dei pazienti). Non sono stati osservati altri effetti sulla fertilità femminile. Non è stata riscontrata alcuna influenza sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Dabigatran etexilato è stato valutato in studi clinici complessivamente in circa 64.000 pazienti; di questi, circa 35.000 sono stati trattati con dabigatran etexilato. La sicurezza di dabigatran etexilato nel trattamento di TEV e nella prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici è stata studiata nel quadro di due studi di fase III (DIVERSITY e 1160.108). In totale, sono stati trattati con dabigatran etexilato 328 pazienti pediatrici. I pazienti hanno ricevuto dosi aggiustate in base al peso e all'età di una formulazione di dabigatran etexilato adatta all'età.

In generale, si prevede che il profilo di sicurezza nei bambini sia uguale a quello negli adulti.

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

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 8 mostra le reazioni avverse identificate dagli studi sul trattamento di TEV e sulla prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici. Sono ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 8 Reazioni avverse

	Frequenza
SOC / Termine preferito	trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Anemia	Comune
Calo dell'emoglobina	Non comune
Trombocitopenia	Comune
Calo dell'ematocrito	Non comune
Neutropenia	Non comune
Agranulocitosi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità al medicinale	Non comune
Rash cutaneo	Comune
Prurito	Non comune
Reazione anafilattica	Non nota
Angioedema	Non nota
Orticaria	Comune
Broncospasmo	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Non comune
Patologie vascolari	
Ematoma	Comune
Emorragia	Non nota

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Comune
Emottisi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Emorragia gastrointestinale	Non comune
Dolore addominale	Non comune
Diarrea	Comune
Dispepsia	Comune
Nausea	Comune
Emorragia rettale	Non comune
Emorragia emorroidale	Non nota
Ulcera gastrointestinale, inclusa ulcera esofagea	Non nota
Gastroesofagite	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Vomito	Comune
Disfagia	Non comune
Patologie epatobiliari	
Funzionalità epatica alterata / Test di funzionalità epatica alterati	Non nota
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Comune
Iperbilirubinemia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia cutanea	Non comune
Alopecia	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emartrosi	Non nota
Patologie renali e urinarie	
Emorragia genitourinaria, inclusa ematuria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia al sito di iniezione	Non nota
Emorragia al sito di inserzione del catetere	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Emorragia traumatica	Non comune
Emorragia al sito di incisione	Non nota

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sanguinamenti

A causa dell'attività farmacologica di dabigatran etexilato, il suo uso può essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento occulto o palese in qualsiasi tessuto o organo. I segni, i sintomi e la gravità (compreso il decesso) variano in relazione al sito di localizzazione e al grado o all'estensione del sanguinamento e/o dell'anemia. Negli studi clinici, sanguinamenti delle mucose (ad esempio, gastrointestinale, genitourinaria) sono stati osservati più frequentemente durante il trattamento con dabigatran etexilato a lungo termine rispetto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre a un adeguato monitoraggio clinico, gli esami di laboratorio per l'emoglobina/ematocrito possono essere utili per poter rilevare sanguinamenti occulti. Il rischio di sanguinamenti può aumentare in alcuni gruppi di pazienti, ad esempio i pazienti con compromissione renale moderata e/o in trattamento concomitante con medicinali che influenzano l'emostasi o i potenti inibitori della P-gp (vedere paragrafo 4.4 Rischio emorragico). Possono presentarsi complicazioni emorragiche come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiore di origine non nota, dispnea e shock di origine non nota.

Note complicanze delle emorragie come sindrome compartimentale e insufficienza renale acuta dovuta a ipoperfusione e nefropatia da anticoagulanti nei pazienti con fattori di rischio predisponenti sono state riportate per dabigatran etexilato. Pertanto, nella valutazione della condizione di qualsiasi paziente trattato con anticoagulanti si deve tener conto della possibilità di emorragia.

Nei due studi di fase III nell'indicazione trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici, un totale di 7 pazienti (2,1%) ha manifestato un sanguinamento maggiore, 5 pazienti (1,5%) un sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante e 75 pazienti (22,9%) un sanguinamento minore. La frequenza dei sanguinamenti era generalmente più alta nella fascia d'età più alta (da 12 a < 18 anni: 28,6%) rispetto alle fasce d'età più basse (dalla nascita a < 2 anni: 23,3%; da 2 a < 12 anni: 16,2%). I sanguinamenti maggiori o gravi, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sospetto di sovradosaggio, i test di coagulazione possono aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il test calibrato quantitativo del dTT o misurazioni ripetute del dTT consentono di prevedere entro quando saranno raggiunti certi livelli di dabigatran (vedere paragrafo 5.1) anche nel caso in cui siano state intraprese altre misure, ad es. la dialisi.

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

Gestione delle complicazioni emorragiche

Nell'eventualità di complicazioni emorragiche il trattamento con dabigatran etexilato deve essere sospeso e la causa del sanguinamento indagata. In funzione del quadro clinico, deve essere intrapreso un appropriato trattamento di sostegno quale l'emostasi chirurgica e il ripristino del volume ematico, a discrezione del medico.

Possono essere presi in considerazione concentrati dei fattori della coagulazione (attivati o non attivati) o il fattore VIIa ricombinante. Ci sono alcune evidenze sperimentali che supportano il ruolo di questi medicinali nel contrastare l'effetto anticoagulante di dabigatran, ma i dati sulla loro utilità in ambito clinico e anche sul possibile rischio di tromboembolismo da rebound sono molto limitati. I test di coagulazione possono diventare inattendibili successivamente alla somministrazione dei concentrati dei fattori della coagulazione indicati. Si deve esercitare cautela quando si interpretano i risultati di questi test. Si deve prendere in considerazione anche la somministrazione di concentrati di piastrine nel caso in cui si verifichi trombocitopenia o siano stati utilizzati antiaggreganti piastrinici a lunga durata di azione. Tutti i trattamenti sintomatici devono essere somministrati in accordo al giudizio del medico.

In funzione della disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori, deve essere considerata l'opportunità di consultare un esperto di coagulazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Poiché la trombina (serin proteasi) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione di trombi. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata a fibrina e l'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina.

Effetti farmacodinamici

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

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

Il Tempo di Trombina diluito (dTT), saggio calibrato quantitativo, è un test che fornisce una stima della concentrazione plasmatica di dabigatran che può essere confrontata con le concentrazioni plasmatiche attese di dabigatran. Quando il test dTT calibrato fornisce una concentrazione plasmatica di dabigatran al limite o al di sotto del limite di determinazione, deve essere preso in considerazione un ulteriore test di coagulazione quale il TT, l'ECT o l'aPTT.

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

Il test aPTT è ampiamente diffuso e fornisce un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'effetto anticoagulante raggiunto con dabigatran. Tuttavia il test aPTT è caratterizzato da sensibilità limitata e non è indicato per la quantificazione esatta dell'effetto anticoagulante, soprattutto ad elevate concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Sebbene valori elevati di aPTT debbano essere interpretati con cautela, un elevato valore di aPTT indica che il paziente è scoagulato.

In generale si può asserire che queste misurazioni dell'attività anticoagulante riflettono i livelli di dabigatran e possono fornire indicazioni per la valutazione del rischio di sanguinamento.

Efficacia e sicurezza clinica

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

del trombo, assenza di TEV ricorrenti e di mortalità correlata a TEV. I criteri di esclusione includevano meningite attiva, encefalite e ascesso intracranico in atto.

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

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

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

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

Complessivamente, 214 pazienti sono entrati nello studio; di questi, 162 pazienti dello strato di età 1 (da 12 a meno di 18 anni), 43 pazienti nello strato di età 2 (da 2 a meno di 12 anni) e 9 pazienti dello strato di età 3 (dalla nascita a meno di 2 anni). Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) hanno sviluppato TEV ricorrente confermato all'aggiudicazione nei primi 12 mesi dopo l'inizio del trattamento. Sanguinamenti confermati all'aggiudicazione durante il periodo di trattamento sono stati segnalati per 48 pazienti (22,5%) nei primi 12 mesi. La maggior parte dei sanguinamenti era minore. In 3 pazienti (1,4%), un sanguinamento maggiore confermato dall'aggiudicazione si è manifestato nei primi 12 mesi. Per 3 pazienti (1,4%), un sanguinamento CRNM confermato all'aggiudicazione è stato segnalato nei primi 12 mesi. Non vi sono stati decessi durante il trattamento. Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) hanno sviluppato una sindrome post-trombotica (PTS) o peggioramento di PTS nei primi 12 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione orale di dabigatran etexilato in accordo all'algoritmo definito da protocollo ha determinato un'esposizione al medicinale nel range osservato negli adulti con TVP/EP. Sulla base dell'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica degli studi DIVERSITY e 1160.108, le medie geometriche delle esposizioni al tempo di valle osservate erano pari rispettivamente a 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL e 99,1 ng/mL nei pazienti pediatrici con TEV da 0 a < 2 anni, da 2 a < 12 anni e da 12 a < 18 anni.

Esperienze negli adulti

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di dabigatran dopo somministrazione orale di Pradaxa capsule era pari a circa il 6,5%.

Dopo somministrazione orale di Pradaxa a volontari sani, il profilo farmacocinetico di dabigatran nel plasma è caratterizzato da un rapido aumento delle concentrazioni plasmatiche con C_{max} raggiunta in 0,5-2,0 ore dopo l'assunzione.

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

Il cibo non altera la biodisponibilità di dabigatran etexilato, ma ritarda di 2 ore il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica al picco. Pradaxa granulato rivestito non è compatibile con il latte o i latticini (vedere paragrafo 4.5).

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

Distribuzione

Negli adulti è stato osservato un basso legame (34-35%), indipendente dalla concentrazione, di dabigatran alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione di dabigatran pari a 60-70 L supera il volume dei fluidi corporei totali indicando moderata distribuzione tissutale di dabigatran.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, dabigatran etexilato è rapidamente e completamente convertito in dabigatran, che è la forma attiva nel plasma. La scissione del profarmaco dabigatran etexilato per idrolisi catalizzata da esterasi al principio attivo dabigatran è la reazione metabolica predominante.

Metabolismo ed escrezione di dabigatran sono stati studiati a seguito di somministrazione di una dose singola di dabigatran radiomarcato per via endovenosa a soggetti maschi sani. Dopo una dose endovenosa, la radioattività derivata da dabigatran era eliminata principalmente con le urine (85%). L'escrezione fecale era stimata essere il 6% della dose somministrata. Il recupero della radioattività totale era compreso fra 88 e 94% della dose somministrata entro 168 ore dalla somministrazione. Dabigatran è soggetto a coniugazione con la formazione di acilglucuronidi farmacologicamente attivi. Esistono quattro isomeri posizionali 1-O, 2-O, 3-O, 4-O degli acilglucuronidi ciascuno stimato per meno del 10% del dabigatran totale nel plasma. Tracce di altri metaboliti sono rilevabili solo con metodi analitici altamente sensibili. Dabigatran è eliminato principalmente in forma immodificata con le urine, ad una velocità di circa 100 mL/min corrispondente alla velocità di filtrazione glomerulare.

Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di dabigatran hanno mostrato un calo bi esponenziale con un'emivita media terminale di 11 ore nei soggetti sani, anziani. Dopo dosi multiple è stata osservata un'emivita terminale di circa 12-14 ore. L'emivita era indipendente dalla dose. L'emivita è prolungata se la funzionalità renale è compromessa come mostrato nella tabella 9.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

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

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

Tabella 9: Emivita di dabigatran totale in soggetti sani ed in soggetti con funzionalità renale compromessa (adulti)

velocità di filtrazione glomerulare (CLCr) [mL/min]	emivita gMedia (gCV%; intervallo) [h]
≥ 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

L'esposizione a dabigatran (al tempo di valle e di picco) è stata inoltre valutata in uno studio farmacocinetico prospettico in aperto randomizzato su pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con compromissione renale grave (definita come clearance della creatinina [CLCr] pari a 15-30 mL/min) che assumevano dabigatran etexilato 75 mg due volte al giorno.

Questo regime posologico ha determinato una concentrazione media geometrica di valle di 155 ng/mL (gCV pari al 76,9%), misurata immediatamente prima della somministrazione della dose successiva e una concentrazione media geometrica di picco di 202 ng/mL (gCV pari al 70,6%) misurata due ore dopo la somministrazione dell'ultima dose.

La clearance di dabigatran per emodialisi è stata esaminata in 7 pazienti con insufficienza renale cronica terminale (ESRD) senza fibrillazione atriale. La dialisi è stata condotta ad una velocità di flusso del dializzato di 700 mL/min, per una durata di quattro ore e ad una velocità di flusso sanguigno sia di 200 mL/min che di 350-390 mL/min. Ciò ha determinato una rimozione rispettivamente dal 50% al 60% delle concentrazioni di dabigatran. La quantità di sostanza rimossa per mezzo della dialisi è proporzionale alla velocità del flusso sanguigno fino a 300 mL/min. L'attività anticoagulante di dabigatran diminuiva con il ridursi delle concentrazioni plasmatiche e la relazione farmacocinetica/farmacodinamica non era alterata dalla procedura.

Compromissione epatica

Non è stata rilevata alcuna alterazione dell'esposizione a dabigatran in 12 soggetti adulti con insufficienza epatica moderata (Child Pugh B) rispetto a 12 soggetti di controllo (vedere paragrafo 4.4).

Genere

Nelle pazienti di sesso femminile con fibrillazione atriale l'esposizione al principio attivo è stata del 30% superiore rispetto ai pazienti di sesso maschile sia al tempo di valle che dopo somministrazione della dose. Un aggiustamento della dose non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

Origine etnica

Non sono state osservate rilevanti differenze interetniche tra pazienti caucasici, afro-americani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardanti la farmacocinetica e la farmacodinamica di dabigatran.

Interazioni farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

È stato osservato un effetto sulla fertilità femminile nella forma di diminuzione degli impianti ed aumento della perdita pre-impianto a dosi di 70 mg/kg (5 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti). A dosi tossiche per la madre (da 5 a 10 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti), nei ratti e nei conigli è stato osservato un calo del peso corporeo del feto e della vitalità con un aumento delle variazioni fetali. In uno studio pre- e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per la madre (dose corrispondente a un livello di esposizione plasmatica 4 volte superiore a quello osservato nei pazienti).

In uno studio di tossicità giovanile condotto in ratti Han Wistar, la mortalità è stata associata ad eventi di sanguinamento ad esposizioni simili a quelle con cui sono stati osservati sanguinamenti negli animali adulti. Nei ratti sia adulti sia giovani, la mortalità è ritenuta correlata all'attività farmacologica eccessiva di dabigatran associata a forze meccaniche esercitate durante la somministrazione e la manipolazione. I dati sulla tossicità giovanile non indicano né un'aumentata sensibilità alla tossicità né una tossicità specifica per gli animali giovani.

Negli studi di tossicità della durata della intera vita nei ratti e nei topi, non c'era evidenza di un potenziale tumorigeno di dabigatran fino a una dose massima di 200 mg/kg.

Dabigatran, la molecola attiva di dabigatran etexilato mesilato, è persistente nell'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido tartarico
Gomma arabica
Ipromellosa
Dimeticone 350
Talco
Idrossipropilcellulosa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la prima apertura della busta di alluminio

Una volta aperta la busta di alluminio contenente le bustine di granulato rivestito e l'essiccante, il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi.

Dopo la prima apertura della bustina

La bustina aperta non può essere conservata e deve essere utilizzata immediatamente dopo l'apertura.

Dopo la preparazione

Il medicinale deve essere somministrato entro 30 minuti dopo la miscelazione con cibo morbido o con succo di mela.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

La busta di alluminio contenente le bustine con il granulato rivestito deve essere aperta solo immediatamente prima dell'uso della prima bustina per proteggere il contenuto dall'umidità.

Dopo l'apertura della busta di alluminio, le singole bustine devono essere conservate chiuse fino a subito prima dell'uso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Busta di alluminio contenente 60 bustine di granulato rivestito in PET/Alu/LDPE di color argento e una bustina di essiccante (su cui è riportato "DO NOT EAT" con relativo pittogramma e "SILICA GEL").

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

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

EU/1/08/442/025
EU/1/08/442/026
EU/1/08/442/027
EU/1/08/442/028
EU/1/08/442/029
EU/1/08/442/030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2008

Data del rinnovo più recente: 8 gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 6,25 mg/mL polvere e solvente per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione orale ricostituita contiene 6,25 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione orale

Componenti per la ricostituzione della soluzione orale:

La polvere per soluzione orale è di colore bianco-giallastro.

Il solvente è una soluzione limpida e incolore.

La polvere di sucralosio è di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Per forme di dosaggio adeguate per l'età, vedere paragrafo 4.2.

Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale non deve essere utilizzato in bambini di età pari o superiore a 1 anno.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale deve essere usato esclusivamente nei bambini di età inferiore a 1 anno. Pradaxa granulato rivestito può essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 12 anni non appena il bambino è in grado di ingerire cibo morbido. Pradaxa capsule può essere utilizzato negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 8 anni che siano in grado di inghiottire le capsule intere.

Quando si passa da una formulazione a un'altra, può essere necessario modificare la dose prescritta. Deve essere prescritta la dose adatta in base al peso e all'età del bambino come indicato nella tabella relativa ai dosaggi di una formulazione.

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

La soluzione orale di dabigatran etexilato deve essere assunta due volte al giorno, una dose al mattino e una alla sera, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. L'intervallo di somministrazione deve avvicinarsi il più possibile alle 12 ore.

La dose raccomandata di dabigatran etexilato soluzione orale è basata sul peso e sull'età del paziente, come illustrato nella tabella 1. La dose deve essere aggiustata in base al peso e all'età man mano che il trattamento prosegue.

Per le combinazioni di peso ed età non elencate nella tabella di dosaggio non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla posologia.

Tabella 1: Dosi singole e giornaliere totali di dabigatran etexilato, in millilitri (mL) per peso in chilogrammi (kg) ed età in mesi del paziente

Combinazioni peso/età		Dose singola in mL	Dose giornaliera totale in mL
Peso in kg	Età in mesi		
da 2,5 a <3	da <1 a <4	2	4
	da 4 a <5	3	6
da 3 a <4	da <1 a <2	2	4
	da 2 a <6	3	6
da 4 a <5	<1	2	4
	da 1 a <3	3	6
	da 3 a <8	4	8
	da 8 a <10	5	10
da 5 a <7	da <1 a <2	3	6
	da 2 a <4	4	8
	da 4 a <8	5	10
	da 8 a <11	6	12
	da 11 a <12	7	14
da 7 a <9	da 3 a <4	5	10
	da 4 a <6	6	12
	da 6 a <10	7	14
	da 10 a <12	8	16
	da 9 a <11	7	14
da 9 a <11	da 7 a <9	8	16
	da 9 a <12	9	18
	da 11 a <13	10	20
da 11 a <13	da 11 a <12	11	22
	da 13 a <16	12	24

soluzione orale [mL]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Contenuto di dabigatran etexilato [mg]	12,50	18,75	25,00	31,25	37,50	43,75	50,00	56,25	62,50	68,75	75,00

La dose massima riportata nella tabella di somministrazione per Pradaxa soluzione orale non deve essere superata (vedere anche paragrafo 5.3).

Valutazione della funzione renale prima e durante il trattamento

Prima di iniziare il trattamento, deve essere stimata la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) utilizzando la formula di Schwartz (metodo utilizzato per la valutazione della creatinina da verificare presso il laboratorio locale).

Il trattamento con dabigatran etexilato in pazienti pediatriche con un eGFR < 50 mL/min/1,73 m² è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con un eGFR ≥ 50 mL/min/1,73 m² devono essere trattati con la dose definita alla tabella 1.

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

Durata del trattamento

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

Mancata assunzione di una dose

La dose di dabigatran etexilato dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva. Dopodiché la dose dimenticata deve essere omessa. Non deve mai essere assunta una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se una dose è stata assunta solo in parte, non si deve tentare di somministrare una seconda dose in quel momento; la dose successiva deve essere assunta come previsto circa 12 ore più tardi.

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

Il trattamento con dabigatran etexilato non deve essere interrotto senza consulto medico. Coloro che si prendono cura del paziente devono essere informate di contattare il medico se il bambino sviluppa sintomi gastrointestinali quali dispepsia (vedere paragrafo 4.8).

Switch

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

Da anticoagulanti parenterali a dabigatran etexilato:
Bisogna sospendere l'anticoagulante parenterale ed iniziare dabigatran etexilato 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Da dabigatran etexilato ad antagonisti della vitamina K (AVK):
I pazienti devono iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato. Poiché dabigatran etexilato influisce sul valore del rapporto internazionale randomizzato (INR), lo stesso rifletterà meglio l'effetto dell'AVK solo dopo che siano trascorsi almeno 2 giorni dalla sospensione di dabigatran etexilato. Fino ad allora i valori di INR devono essere interpretati con cautela.

Da AVK a dabigatran etexilato:
L'AVK deve essere sospeso. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena l'INR sia < 2.0.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Seguire attentamente le Istruzioni per l'uso. Istruzioni dettagliate per la preparazione della soluzione orale e la somministrazione con la pipetta dosatrice sono riportate al paragrafo "Istruzioni per l'uso" del foglio illustrativo.

Pradaxa soluzione orale deve essere ricostituito da un operatore sanitario. Coloro che assistono il paziente possono procedere da soli alla ricostituzione della soluzione orale se il medico curante lo ritiene opportuno.

Nel caso in cui il trattamento anticoagulante sia stato avviato in ospedale e debba essere proseguito dopo la dimissione, sono possibili le seguenti opzioni:

- prosecuzione del trattamento con Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale, se la ricostituzione della soluzione orale su base giornaliera, da parte di un operatore sanitario o di chi assiste il paziente è assicurata. Dovranno essere sempre attentamente seguite le istruzioni per l'uso e soprattutto le condizioni di conservazione per la soluzione orale ricostituita.
- prosecuzione del trattamento con Pradaxa granulato rivestito
- prosecuzione del trattamento con la terapia standard

Dopo la ricostituzione, Pradaxa soluzione orale è una soluzione limpida da incolore a giallastra. Il pH della soluzione orale ricostituita è circa 2.1.

La soluzione orale non deve essere miscelata con il latte, con altre bevande o con il cibo.

Le pipette dosatrici fornite non sono compatibili con i sondini per l'alimentazione. La soluzione orale non deve essere somministrata attraverso sondini per l'alimentazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- eGFR < 50 mL/min/1,73 m² nei pazienti pediatrici
- Sanguinamento attivo clinicamente significativo
- Lesioni o condizioni, se considerate un fattore di rischio significativo di sanguinamento maggiore. Possono includere ulcera gastrointestinale in corso o recente, presenza di neoplasie maligne ad elevato rischio di sanguinamento, recente lesione cerebrale o spinale, recente intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale od oftalmico, recente emorragia intracranica, varici esofagee accertate o sospette, malformazioni arterovenose, aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali
- Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, rivaroxaban, apixaban ecc.) fatta eccezione per specifiche circostanze. Tra queste il cambio di terapia anticoagulante (vedere paragrafo 4.2) o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.5).
- Compromissione epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza
- Trattamento concomitante con i seguenti forti inibitori della P-gp: ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo, dronedarone e l'associazione a dose fissa glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.5)
- Protesi valvolari cardiache che richiedano trattamento anticoagulante (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rischio emorragico

Dabigatran etexilato deve essere utilizzato con cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento o quando usato in concomitanza con medicinali che alterano l'emostasi attraverso l'inibizione della aggregazione piastrinica. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia. Un'improvvisa caduta dei valori di emoglobina e/o dell'ematocrito o della pressione arteriosa deve indurre alla ricerca del sito di sanguinamento.

L'efficacia e la sicurezza dell'inattivatore specifico idarucizumab, utilizzato in pazienti adulti in caso di sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato, quando si rende necessaria una rapida inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran. Per i pazienti adulti, altre possibili opzioni sono sangue intero

fresco, plasma congelato fresco, concentrato di fattore della coagulazione (attivato o non attivato), concentrati di fattore VIIa ricombinante o di piastrine (vedere anche paragrafo 4.9).

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

Fattori di rischio

La tabella 2 riassume i fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

Tabella 2: Fattori di rischio che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

	Fattore di rischio
Fattori che aumentano i livelli plasmatici di dabigatran	<p><u>Maggiori:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Forti inibitori della P-gp (vedere paragrafi 4.3 e 4.5) • Co-somministrazione di inibitori della P-gp da deboli a moderati (ad es. amiodarone, verapamil, chinidina e ticagrelor; vedere paragrafo 4.5)
Interazioni farmacodinamiche (vedere paragrafo 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA e altri inibitori della aggregazione piastrinica come clopidogrel • FANS • Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o Inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) • Altri medicinali che possono alterare l'emostasi
Patologie / procedure con rischi emorragici speciali	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti • Trombocitopenia o disturbi della funzionalità delle piastrine • Biopsia recente, trauma maggiore • Endocardite batterica • Esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo

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

Precauzioni e gestione del rischio emorragico

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

Valutazione del rapporto beneficio/rischio

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

I dati clinici disponibili in pazienti pediatrici con fattori di rischio, inclusi pazienti con meningite, encefalite e ascesso intracranico in atto (vedere paragrafo 5.1) sono limitati. In questi pazienti,

dabigatran etexilato deve essere somministrato solo se il beneficio atteso supera il rischio di sanguinamento.

Stretto controllo clinico

È raccomandata un'attenta osservazione clinica per la ricerca di segni di sanguinamento o anemia durante il trattamento, soprattutto se i fattori di rischio sono combinati (vedere tabella 2 sopra riportata). È richiesta particolare cautela quando dabigatran etexilato viene somministrato in modo concomitante a verapamil, amiodarone, chinidina o claritromicina (inibitori della P-gp), soprattutto quando si verifichi un sanguinamento e con particolare attenzione nel caso di pazienti con funzione renale ridotta (vedere paragrafo 4.5).

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

Sospensione dell'assunzione di dabigatran etexilato

I pazienti che sviluppano un'insufficienza renale acuta devono sospendere l'assunzione di dabigatran etexilato.

Quando si verifica un grave sanguinamento, il trattamento deve essere sospeso e l'origine del sanguinamento analizzata. L'efficacia e la sicurezza dell'inattivatore specifico (idarucizumab) di dabigatran non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

Parametri di laboratorio relativi alla coagulazione

Anche se questo medicinale non richiede un monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione, può essere utile la valutazione dell'effetto anticoagulante correlato a dabigatran per rilevare un'esposizione eccessivamente alta a dabigatran in presenza di ulteriori fattori di rischio.

Il tempo di trombina su plasma diluito (dTT), il tempo di ecarina (ECT), il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) possono fornire informazioni utili, ma i risultati devono essere interpretati con cautela data la variabilità tra i test (vedere paragrafo 5.1).

Il test INR (rapporto internazionale normalizzato) non è attendibile nei pazienti in trattamento con dabigatran etexilato e sono stati riportati falsi positivi di innalzamento dell'INR. Pertanto il test INR non deve essere effettuato.

Non sono noti valori limite di soglia dei test della coagulazione a valle che possono essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento in pazienti pediatrici.

Utilizzo di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto

Può essere considerato l'utilizzo di medicinali fibrinolitici per il trattamento dell'ictus ischemico acuto se il paziente presenta un dTT, ECT o un aPTT al di sotto del limite superiore della norma (ULN), in accordo all'intervallo di riferimento locale.

Chirurgia e interventi

I pazienti in trattamento con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a intervento chirurgico o a procedure invasive sono esposti a un aumentato rischio di sanguinamento. Pertanto gli interventi chirurgici possono richiedere la sospensione temporanea di dabigatran etexilato.

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

Intervento chirurgico o procedure di emergenza

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso.

L'efficacia e la sicurezza dell'inattivatore specifico (idarucizumab) di dabigatran non sono state stabilite nei pazienti pediatrici. L'emodialisi può rimuovere dabigatran.

Intervento chirurgico o procedure subacute

Dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso. L'operazione/intervento, se possibile, deve essere rimandato almeno fino a 12 ore dopo l'ultima dose assunta. Se l'intervento non può essere rimandato può verificarsi un maggior rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto all'urgenza dell'intervento.

Chirurgia elettiva

Se possibile, dabigatran etexilato deve essere sospeso almeno 24 ore prima di procedure invasive o chirurgiche. Nei pazienti esposti ad un maggior rischio di sanguinamento o nella chirurgia maggiore dove può essere necessaria una completa emostasi, considerare la sospensione di dabigatran etexilato 2-4 giorni prima dell'intervento chirurgico.

Le regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici sono riassunte alla tabella 3.

Tabella 3: Regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche per i pazienti pediatrici

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

Anestesia spinale/anestesia epidurale/puntura lombare

Procedure quali l'anestesia spinale richiedono funzioni emostatiche normali.

Il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato nei casi di puntura traumatica o ripetuta e dall'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente dei segni neurologici e sintomi di ematoma spinale o epidurale.

Fase post-operatoria

Il trattamento con dabigatran etexilato deve essere ripreso/iniziato non appena possibile dopo la procedura invasiva o l'intervento chirurgico, purché sia stato stabilito che la situazione clinica consente un'adeguata emostasi.

I pazienti a rischio di sanguinamento o i pazienti a rischio di sovraesposizione (vedere tabella 2) devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

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

Compromissione epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati, al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (ULN), sono stati esclusi dagli studi clinici principali. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti e pertanto l'uso di dabigatran etexilato non è raccomandato in questa popolazione. È controindicato in caso di compromissione epatica o di malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza (vedere paragrafo 4.3).

Interazioni con induttori della P-gp

Con la somministrazione concomitante di induttori della P-gp si può prevedere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pertanto la somministrazione contemporanea deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Pazienti con sindrome antifosfolipidica

Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), tra cui dabigatran etexilato, non sono raccomandati nei pazienti con storia pregressa di trombosi ai quali è diagnosticata la sindrome antifosfolipidica. In particolare, per pazienti triplo-positivi (per anticoagulante lupico, anticorpi anticardiolipina e anticorpi anti-beta 2-glicoproteina I), il trattamento con DOAC può essere associato a una maggiore incidenza di eventi trombotici ricorrenti rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K.

Pazienti con tumore in atto

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

Popolazione pediatrica molto specifica

Per alcuni pazienti pediatrici molto specifici, ad esempio quelli con patologie dell'intestino tenue che possono influire sull'assorbimento, deve essere considerato l'uso di un anticoagulante con somministrazione per via parenterale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Interazioni del trasportatore

Dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-gp. La somministrazione concomitante con inibitori della P-gp (vedere tabella 4) è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.

Se non diversamente prescritto in modo specifico, è richiesto uno stretto controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran sia co-somministrato con forti inibitori della P-gp. Vedere anche i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Tabella 4 Interazioni del trasportatore

<i>Inibitori della P-gp</i>	
<i>Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)</i>	
Ketoconazolo	Ketoconazolo dopo una dose singola orale di 400 mg ha aumentato i valori totali di AUC _{0-∞} e C _{max} di dabigatran rispettivamente di 2,38 volte e 2,35 volte, e rispettivamente di 2,53 volte e 2,49 volte, dopo dosi multiple orali di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno.
Dronedarone	Quando dabigatran etexilato e dronedarone erano somministrati contestualmente i valori totali dell'AUC _{0-∞} e della C _{max} di dabigatran aumentavano rispettivamente di circa 2,4 volte e 2,3 volte, dopo dosi multiple di 400 mg di dronedarone bid, e rispettivamente di circa 2,1 volte e 1,9 volte dopo una dose singola di 400 mg.
Itraconazolo, ciclosporina	Sulla base dei risultati <i>in vitro</i> ci si può aspettare un effetto simile a quello di ketoconazolo.
Glecaprevir / pibrentasvir	L'uso concomitante di dabigatran etexilato con l'associazione a dose fissa degli inibitori della P-gp glecaprevir/pibrentasvir ha dimostrato di aumentare l'esposizione a dabigatran e può aumentare il rischio di sanguinamento.
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> tacrolimus ha dimostrato avere un effetto inibitorio sulla P-gp simile a quello osservato per itraconazolo e ciclosporina. Dabigatran etexilato non è stato studiato clinicamente in associazione a tacrolimus. Tuttavia, i limitati dati clinici disponibili con un altro substrato della P-gp (everolimus) suggeriscono che l'inibizione della P-gp con tacrolimus sia più debole di quella osservata con potenti inibitori della P-gp.
<i>Uso concomitante con cautela (vedere paragrafo 4.4)</i>	
Verapamil	Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato co-somministrato con verapamil per via orale, la C _{max} e l'AUC di dabigatran aumentavano, ma le dimensioni di questo cambiamento variavano in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di verapamil (vedere paragrafo 4.4). L'aumento massimo di esposizione a dabigatran è stato osservato con la prima dose di una formulazione a rilascio immediato di verapamil, somministrata un'ora prima dell'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C _{max} di circa 2,8 volte e dell'AUC di circa 2,5 volte). L'effetto era progressivamente diminuito con la somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato (aumento della C _{max} di circa 1,9 volte e dell'AUC di circa 1,7 volte) o con la somministrazione di dosi multiple di verapamil (aumento della C _{max} di circa 1,6 volte e aumento dell'AUC di circa 1,5 volte). Non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C _{max} di circa 1,1 volte e aumento dell'AUC di circa 1,2 volte). Ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore.
Amiodarone	Quando dabigatran etexilato è stato co-somministrato con una dose singola orale di 600 mg di amiodarone, la quantità e la velocità di assorbimento di amiodarone e del suo metabolita attivo DEA sono rimaste essenzialmente immutate. L'AUC e la C _{max} di dabigatran sono aumentate di circa 1,6 volte e 1,5 volte rispettivamente. Considerando la lunga emivita di amiodarone, la potenziale

	interazione può perdurare per settimane dopo la sospensione di amiodarone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Chinidina	Chinidina è stata somministrata a dosi di 200 mg ogni 2 ore fino ad una dose totale di 1.000 mg. Dabigatran etexilato è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi, al terzo giorno con o senza chinidina. L'AUC _{τ,ss} e la C _{max,ss} di dabigatran erano aumentate rispettivamente in media di 1,53 volte e di 1,56 volte, con la somministrazione concomitante di chinidina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Claritromicina	Quando claritromicina (500 mg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione a dabigatran etexilato in volontari sani, è stato osservato un aumento dell'AUC di circa 1,19 volte e della C _{max} di circa 1,15 volte.
Ticagrelor	<p>Quando una dose singola di 75 mg di dabigatran etexilato è stata somministrata contemporaneamente a una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor, l'AUC e la C_{max} di dabigatran sono aumentate rispettivamente di 1,73 e di 1,95 volte. Dopo somministrazione multipla di 90 mg di ticagrelor bid l'aumento dell'esposizione a dabigatran è di 1,56 e di 1,46 volte rispettivamente per la C_{max} e l'AUC.</p> <p>La somministrazione concomitante di una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor e di 110 mg di dabigatran etexilato (allo stato stazionario) aumentava la AUC_{τ,ss} e la C_{max,ss} di dabigatran rispettivamente di 1,49 volte e di 1,65 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Quando una dose iniziale di 180 mg di ticagrelor veniva somministrata 2 ore dopo la somministrazione di dabigatran etexilato 110 mg (allo stato stazionario), l'aumento della AUC_{τ,ss} e della C_{max,ss} di dabigatran si riduceva rispettivamente a 1,27 volte ed a 1,23 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato. Questa somministrazione scaglionata è quella raccomandata per cominciare ticagrelor con una dose iniziale.</p> <p>La somministrazione concomitante di 90 mg di ticagrelor bid (dose di mantenimento) con 110 mg di dabigatran etexilato aumentava la AUC_{τ,ss} e la C_{max,ss} aggiustate di dabigatran rispettivamente di 1,26 volte e di 1,29 volte, rispetto alla somministrazione del solo dabigatran etexilato.</p>
Posaconazolo	Anche posaconazolo in parte inibisce la P-gp, ma non è stato studiato clinicamente. La co-somministrazione di dabigatran etexilato e posaconazolo deve essere effettuata con cautela.
<u>Induttori della P-gp</u>	
<i>Uso concomitante da evitare</i>	
es. rifampicina, erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina o fenitoina	<p>È atteso che la somministrazione concomitante riduca le concentrazioni di dabigatran.</p> <p>La pre-somministrazione dell'induttore rifampicina ad una dose di 600 mg una volta al giorno per 7 giorni ha ridotto il picco totale di dabigatran e l'esposizione totale rispettivamente del 65,5% e del 67%. L'effetto induttore era diminuito determinando un'esposizione a dabigatran vicina al valore di riferimento entro il settimo giorno successivo alla sospensione del trattamento con rifampicina. Dopo ulteriori 7 giorni non sono stati osservati incrementi della biodisponibilità.</p>
<u>Inibitori della proteasi come ritonavir</u>	
<i>Uso concomitante non raccomandato</i>	

es. ritonavir e le sue associazioni con altri inibitori della proteasi	Questi influiscono sulla P-gp (sia come inibitori che come induttori). Poiché non sono stati studiati, l'uso concomitante con dabigatran etexilato non è raccomandato.
<i>Substrato della P-gp</i>	
Digossina	In uno studio condotto su 24 soggetti sani, quando dabigatran etexilato è stato somministrato in associazione a digossina non sono state osservate modifiche dell'esposizione a digossina né alterazioni cliniche significative dell'esposizione a dabigatran.

Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

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

L'ENF può essere somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso (vedere paragrafo 4.3).

Tabella 5 Interazioni con anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

FANS	I FANS somministrati come analgesici a breve durata d'azione hanno mostrato di non essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento quando somministrati in concomitanza a dabigatran etexilato. In uno studio di fase III che ha confrontato dabigatran e warfarin per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (RE-LY), l'uso di FANS aumentava il rischio di sanguinamento di circa il 50% sia con dabigatran etexilato che con warfarin.
Clopidogrel	In volontari sani, giovani, di sesso maschile la somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e clopidogrel non determinava un ulteriore prolungamento dei tempi di sanguinamento capillare rispetto a clopidogrel in monoterapia. Inoltre, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ e le misure di coagulazione per l'effetto di dabigatran o l'inibizione dell'aggregazione piastrinica come misura dell'effetto di clopidogrel sono rimaste essenzialmente immutate confrontando il trattamento combinato e i rispettivi mono-trattamenti. Con una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate di circa il 30-40% (vedere paragrafo 4.4).
ASA	La co-somministrazione di ASA e di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno può aumentare il rischio di ogni tipo di sanguinamento dal 12% al 18% e 24% con 81 mg e 325 mg di ASA rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).
EBPM	L'uso concomitante di EBPM quale enoxaparina e dabigatran etexilato non è stato valutato in modo specifico. Dopo il passaggio da un trattamento di 3 giorni con 40 mg di enoxaparina somministrati una volta al giorno per via s.c., 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di enoxaparina l'esposizione a dabigatran era lievemente inferiore rispetto a quella successiva alla somministrazione di dabigatran etexilato da solo (dose singola da 220 mg). È stata osservata una maggiore attività anti-FXa/FIIa dopo la somministrazione di dabigatran etexilato preceduta dal pre-trattamento con enoxaparina rispetto al trattamento con dabigatran etexilato da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto ad un effetto trainante del trattamento con enoxaparina ed è considerato non clinicamente rilevante. I risultati di altri test di attività anticoagulante correlata a dabigatran non erano modificati in modo significativo dal pre-trattamento con enoxaparina.

Altre interazioni**Tabella 6 Altre interazioni**

<u><i>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o inibitori della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI)</i></u>	
SSRI e SNRI	Gli SSRI e gli SNRI hanno incrementato il rischio di sanguinamento in tutti i gruppi di trattamento di uno studio clinico di fase III nell'ambito del quale si confrontava dabigatran vs. warfarin per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale (RE-LY).
<u><i>Sostanze che influenzano il pH gastrico</i></u>	
Pantoprazolo	Quando Pradaxa è stato somministrato in associazione a pantoprazolo, è stata osservata una riduzione di circa il 30% dell' AUC di dabigatran. Pantoprazolo ed altri inibitori della pompa protonica (PPI) sono stati co-somministrati con Pradaxa negli studi clinici e il trattamento concomitante con PPI non ha mostrato una riduzione dell'efficacia di Pradaxa.
Ranitidina	La somministrazione di ranitidina con dabigatran etexilato non ha effetti clinicamente rilevanti sull'assorbimento di dabigatran.

Interazioni legate al profilo metabolico di dabigatran etexilato e dabigatran

Dabigatran etexilato e dabigatran non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi umani del citocromo P450. Pertanto non sono attese interazioni con medicinali correlati e dabigatran.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale è destinato all'uso nei bambini di età inferiore a 12 mesi. Le informazioni relative alla gravidanza e all'allattamento non sono rilevanti nel contesto di questo gruppo di pazienti.

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

Dabigatran etexilato polvere e solvente per soluzione orale è destinato all'uso nei bambini di età inferiore a 12 mesi. Le informazioni di questo paragrafo non sono rilevanti nel contesto di questo gruppo di pazienti.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Dabigatran etexilato è stato valutato in studi clinici complessivamente in circa 64.000 pazienti; di questi, circa 35.000 sono stati trattati con dabigatran etexilato. La sicurezza di dabigatran etexilato nel trattamento di TEV e nella prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici è stata studiata nel quadro di due studi di fase III (DIVERSITY e 1160.108). In totale, sono stati trattati con dabigatran etexilato 328 pazienti pediatrici. I pazienti hanno ricevuto dosi aggiustate in base al peso e all'età di una formulazione di dabigatran etexilato adatta all'età.

In generale, si prevede che il profilo di sicurezza nei bambini sia uguale a quello negli adulti.

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

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 7 mostra le reazioni avverse identificate dagli studi sul trattamento di TEV e sulla prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici. Sono ordinate per Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 7 Reazioni avverse

	Frequenza
SOC / Termine preferito	trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Anemia	Comune
Calo dell'emoglobina	Non comune
Trombocitopenia	Comune
Calo dell'ematocrito	Non comune
Neutropenia	Non comune
Agranulocitosi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità al medicinale	Non comune
Rash cutaneo	Comune
Prurito	Non comune
Reazione anafilattica	Non nota
Angioedema	Non nota
Orticaria	Comune
Broncospasmo	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Emorragia intracranica	Non comune
Patologie vascolari	
Ematoma	Comune
Emorragia	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Epistassi	Comune
Emottisi	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Emorragia gastrointestinale	Non comune
Dolore addominale	Non comune
Diarrea	Comune
Dispepsia	Comune
Nausea	Comune
Emorragia rettale	Non comune
Emorragia emorroidale	Non nota
Ulcera gastrointestinale, inclusa ulcera esofagea	Non nota
Gastroesofagite	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Vomito	Comune
Disfagia	Non comune
Patologie epatobiliari	
Funzionalità epatica alterata / Test di funzionalità epatica alterati	Non nota
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Comune
Iperbilirubinemia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Emorragia cutanea	Non comune
Alopecia	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Emartrosi	Non nota

Patologie renali e urinarie	
Emorragia genitourinaria, inclusa ematuria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Emorragia al sito di iniezione	Non nota
Emorragia al sito di inserzione del catetere	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Emorragia traumatica	Non comune
Emorragia al sito di incisione	Non nota

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sanguinamenti

A causa dell'attività farmacologica di dabigatran etexilato, il suo uso può essere associato ad un aumento del rischio di sanguinamento occulto o palese in qualsiasi tessuto o organo. I segni, i sintomi e la gravità (compreso il decesso) variano in relazione al sito di localizzazione e al grado o all'estensione del sanguinamento e/o dell'anemia. Negli studi clinici, sanguinamenti delle mucose (ad esempio, gastrointestinale, genitourinaria) sono stati osservati più frequentemente durante il trattamento con dabigatran etexilato a lungo termine rispetto al trattamento con AVK. Pertanto, oltre a un adeguato monitoraggio clinico, gli esami di laboratorio per l'emoglobina/ematocrito possono essere utili per poter rilevare sanguinamenti occulti. Il rischio di sanguinamenti può aumentare in alcuni gruppi di pazienti, ad esempio i pazienti con compromissione renale moderata e/o in trattamento concomitante con medicinali che influenzano l'emostasi o i potenti inibitori della P-gp (vedere paragrafo 4.4 Rischio emorragico). Possono presentarsi complicazioni emorragiche come debolezza, pallore, capogiro, cefalea o gonfiore di origine non nota, dispnea e shock di origine non nota.

Note complicanze delle emorragie come sindrome compartimentale e insufficienza renale acuta dovuta a ipoperfusione e nefropatia da anticoagulanti nei pazienti con fattori di rischio predisponenti sono state riportate per dabigatran etexilato. Pertanto, nella valutazione della condizione di qualsiasi paziente trattato con anticoagulanti si deve tener conto della possibilità di emorragia.

Nei due studi di fase III nell'indicazione trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici, un totale di 7 pazienti (2,1%) ha manifestato un sanguinamento maggiore, 5 pazienti (1,5%) un sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante e 75 pazienti (22,9%) un sanguinamento minore. La frequenza dei sanguinamenti era generalmente più alta nella fascia d'età più alta (da 12 a < 18 anni: 28,6%) rispetto alle fasce d'età più basse (dalla nascita a < 2 anni: 23,3%; da 2 a < 12 anni: 16,2%). I sanguinamenti maggiori o gravi, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sospetto di sovradosaggio, i test di coagulazione possono aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il test calibrato quantitativo del dTT o misurazioni ripetute del dTT consentono di prevedere entro quando saranno raggiunti certi livelli di dabigatran (vedere paragrafo 5.1) anche nel caso in cui siano state intraprese altre misure, ad es. la dialisi.

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

Gestione delle complicazioni emorragiche

Nell'eventualità di complicazioni emorragiche il trattamento con dabigatran etexilato deve essere sospeso e la causa del sanguinamento indagata. In funzione del quadro clinico, deve essere intrapreso un appropriato trattamento di sostegno quale l'emostasi chirurgica e il ripristino del volume ematico, a discrezione del medico.

Possono essere presi in considerazione concentrati dei fattori della coagulazione (attivati o non attivati) o il fattore VIIa ricombinante. Ci sono alcune evidenze sperimentali che supportano il ruolo di questi medicinali nel contrastare l'effetto anticoagulante di dabigatran, ma i dati sulla loro utilità in ambito clinico e anche sul possibile rischio di tromboembolismo da rebound sono molto limitati. I test di coagulazione possono diventare inattendibili successivamente alla somministrazione dei concentrati dei fattori della coagulazione indicati. Si deve esercitare cautela quando si interpretano i risultati di questi test. Si deve prendere in considerazione anche la somministrazione di concentrati di piastrine nel caso in cui si verifichi trombocitopenia o siano stati utilizzati antiaggreganti piastrinici a lunga durata di azione. Tutti i trattamenti sintomatici devono essere somministrati in accordo al giudizio del medico.

In funzione della disponibilità locale, in caso di sanguinamenti maggiori, deve essere considerata l'opportunità di consultare un esperto di coagulazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Poiché la trombina (serin proteasi) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione di trombi. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata a fibrina e l'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina.

Effetti farmacodinamici

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

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

Il Tempo di Trombina diluito (dTT), saggio calibrato quantitativo, è un test che fornisce una stima della concentrazione plasmatica di dabigatran che può essere confrontata con le concentrazioni plasmatiche attese di dabigatran. Quando il test dTT calibrato fornisce una concentrazione plasmatica di dabigatran al limite o al di sotto del limite di determinazione, deve essere preso in considerazione un ulteriore test di coagulazione quale il TT, l'ECT o l'aPTT.

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

Il test aPTT è ampiamente diffuso e fornisce un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'effetto anticoagulante raggiunto con dabigatran. Tuttavia il test aPTT è caratterizzato da sensibilità limitata e non è indicato per la quantificazione esatta dell'effetto anticoagulante, soprattutto ad elevate concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Sebbene valori elevati di aPTT debbano essere interpretati con cautela, un elevato valore di aPTT indica che il paziente è scoagulato.

In generale si può asserire che queste misurazioni dell'attività anticoagulante riflettono i livelli di dabigatran e possono fornire indicazioni per la valutazione del rischio di sanguinamento.

Efficacia e sicurezza clinica

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

In totale, sono stati randomizzati 267 pazienti. Di questi, 176 pazienti sono stati trattati con dabigatran etexilato e 90 pazienti in accordo alla SOC (1 paziente randomizzato non è stato trattato).

Centosessantotto pazienti avevano da 12 a meno di 18 anni di età, 64 pazienti da 2 a meno di 12 anni e 35 pazienti avevano un'età inferiore a 2 anni.

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

Sanguinamenti maggiori sono stati segnalati per 4 pazienti (2,3%) nel gruppo trattato con dabigatran etexilato e 2 pazienti (2,2%) nel gruppo trattato con la SOC. Non vi sono state differenze statisticamente significative del tempo al primo evento di sanguinamento maggiore. Trentotto pazienti (21,6%) nel braccio trattato con dabigatran etexilato e 22 pazienti (24,4%) nel braccio della SOC hanno sviluppato un qualsiasi sanguinamento, la maggior parte dei quali classificati come minori. L'endpoint combinato di sanguinamento maggiorie (ESM) o sanguinamento non maggiorie clinicamente rilevante (CRNM) (durante il trattamento) è stato riportato per 6 (3,4%) pazienti nel gruppo trattato con dabigatran etexilato e 3 (3,3%) pazienti nel gruppo trattato con la SOC.

Per valutare la sicurezza di dabigatran etexilato nella prevenzione di TEV ricorrente nei pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni è stato condotto uno studio prospettico di coorte in aperto, a braccio singolo, multicentrico, di fase III (1160.108). L'arruolamento allo studio era consentito a pazienti che necessitavano di un'ulteriore anticoagulazione a causa della presenza di un fattore di

rischio clinico dopo il completamento del trattamento iniziale per TEV confermato (da almeno 3 mesi) o dopo il completamento dello studio DIVERSITY. I pazienti idonei hanno ricevuto dosi aggiustate in base al peso e all'età di una formulazione appropriata per l'età (capsule, granulato rivestito o soluzione orale) di dabigatran etexilato fino alla risoluzione del fattore di rischio clinico o fino a un massimo di 12 mesi. Gli endpoint primari dello studio includevano la ricorrenza di TEV, sanguinamenti maggiori e minori e la mortalità (complessiva e correlata ad eventi trombotici o tromboembolici) a 6 e 12 mesi. Gli eventi sono stati aggiudicati da un comitato indipendente in cieco.

Complessivamente, 214 pazienti sono entrati nello studio; di questi, 162 pazienti dello stato di età 1 (da 12 a meno di 18 anni), 43 pazienti nello strato di età 2 (da 2 a meno di 12 anni) e 9 pazienti dello strato di età 3 (dalla nascita a meno di 2 anni). Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) ha sviluppato TEV ricorrente confermato all'aggiudicazione nei primi 12 mesi dopo l'inizio del trattamento. Sanguinamenti confermati all'aggiudicazione durante il periodo di trattamento sono stati segnalati per 48 pazienti (22,5%) nei primi 12 mesi. La maggior parte dei sanguinamenti era minore. In 3 pazienti (1,4%), un sanguinamento maggiore confermato dall'aggiudicazione si è manifestato nei primi 12 mesi. Per 3 pazienti (1,4%), un sanguinamento CRNM confermato all'aggiudicazione è stato segnalato nei primi 12 mesi. Non vi sono stati decessi durante il trattamento. Durante il periodo di trattamento, 3 pazienti (1,4%) hanno sviluppato una sindrome post-trombotica (PTS) o peggioramento di PTS nei primi 12 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione orale di dabigatran etexilato in accordo all'algoritmo definito da protocollo ha determinato un'esposizione al medicinale nel range osservato negli adulti con TVP/EP. Sulla base dell'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica degli studi DIVERSITY e 1160.108, le medie geometriche delle esposizioni al tempo di valle osservate erano pari rispettivamente a 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL e 99,1 ng/mL nei pazienti pediatrici con TEV da 0 a < 2 anni, da 2 a < 12 anni e da 12 a < 18 anni.

Esperienze negli adulti

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di dabigatran dopo somministrazione orale di Pradaxa capsule era pari a circa il 6,5%.

Dopo somministrazione orale di Pradaxa a volontari sani, il profilo farmacocinetico di dabigatran nel plasma è caratterizzato da un rapido aumento delle concentrazioni plasmatiche con C_{max} raggiunta in 0,5-2,0 ore dopo l'assunzione.

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

Il cibo non altera la biodisponibilità di dabigatran etexilato, ma ritarda di 2 ore il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica al picco. Pradaxa soluzione orale non deve essere miscelato con il latte, con altre bevande o con il cibo (vedere paragrafo 4.5).

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

Distribuzione

Negli adulti è stato osservato un basso legame (34-35%), indipendente dalla concentrazione, di dabigatran alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione di dabigatran pari a 60-70 L supera il volume dei fluidi corporei totali indicando moderata distribuzione tissutale di dabigatran.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, dabigatran etexilato è rapidamente e completamente convertito in dabigatran, che è la forma attiva nel plasma. La scissione del profarmaco dabigatran etexilato per idrolisi catalizzata da esterasi al principio attivo dabigatran è la reazione metabolica predominante.

Metabolismo ed escrezione di dabigatran sono stati studiati a seguito di somministrazione di una dose singola di dabigatran radiomarcato per via endovenosa a soggetti maschi sani. Dopo una dose endovenosa, la radioattività derivata da dabigatran era eliminata principalmente con le urine (85%). L'escrezione fecale era stimata essere il 6% della dose somministrata. Il recupero della radioattività totale era compreso fra 88 e 94% della dose somministrata entro 168 ore dalla somministrazione. Dabigatran è soggetto a coniugazione con la formazione di acilglucuronidi farmacologicamente attivi. Esistono quattro isomeri posizionali 1-O, 2-O, 3-O, 4-O degli acilglucuronidi ciascuno stimato per meno del 10% del dabigatran totale nel plasma. Tracce di altri metaboliti sono rilevabili solo con metodi analitici altamente sensibili. Dabigatran è eliminato principalmente in forma immodificata con le urine, ad una velocità di circa 100 mL/min corrispondente alla velocità di filtrazione glomerulare.

Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di dabigatran hanno mostrato un calo bi esponenziale con un'emivita media terminale di 11 ore nei soggetti sani, anziani. Dopo dosi multiple è stata osservata un'emivita terminale di circa 12-14 ore. L'emivita era indipendente dalla dose. L'emivita è prolungata se la funzionalità renale è compromessa come mostrato nella tabella 8.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

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

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

Tabella 8: Emivita di dabigatran totale in soggetti sani ed in soggetti con funzionalità renale compromessa (adulti)

velocità di filtrazione glomerulare (CLCr) [mL/min]	emivita gMedia (gCV%; intervallo) [h]
≥ 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

L'esposizione a dabigatran (al tempo di valle e di picco) è stata inoltre valutata in uno studio farmacocinetico prospettico in aperto randomizzato su pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) con compromissione renale grave (definita come clearance della creatinina [CLCr] pari a 15-30 mL/min) che assumevano dabigatran etexilato 75 mg due volte al giorno.

Questo regime posologico ha determinato una concentrazione media geometrica di valle di 155 ng/mL (gCV pari al 76,9%), misurata immediatamente prima della somministrazione della dose successiva e una concentrazione media geometrica di picco di 202 ng/mL (gCV pari al 70,6%) misurata due ore dopo la somministrazione dell'ultima dose.

La clearance di dabigatran per emodialisi è stata esaminata in 7 pazienti con insufficienza renale cronica terminale (ESRD) senza fibrillazione atriale. La dialisi è stata condotta ad una velocità di flusso del dializzato di 700 mL/min, per una durata di quattro ore e ad una velocità di flusso sanguigno sia di 200 mL/min che di 350-390 mL/min. Ciò ha determinato una rimozione rispettivamente dal 50% al 60% delle concentrazioni di dabigatran. La quantità di sostanza rimossa per mezzo della dialisi è proporzionale alla velocità del flusso sanguigno fino a 300 mL/min. L'attività anticoagulante di dabigatran diminuiva con il ridursi delle concentrazioni plasmatiche e la relazione farmacocinetica/farmacodinamica non era alterata dalla procedura.

Compromissione epatica

Non è stata rilevata alcuna alterazione dell'esposizione a dabigatran in 12 soggetti adulti con insufficienza epatica moderata (Child Pugh B) rispetto a 12 soggetti di controllo (vedere paragrafo 4.4).

Genere

Nelle pazienti di sesso femminile con fibrillazione atriale l'esposizione al principio attivo è stata del 30% superiore rispetto ai pazienti di sesso maschile sia al tempo di valle che dopo somministrazione della dose. Un aggiustamento della dose non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

Origine etnica

Non sono state osservate rilevanti differenze interetniche tra pazienti caucasici, afro-americani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardanti la farmacocinetica e la farmacodinamica di dabigatran.

Interazioni farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

È stato osservato un effetto sulla fertilità femminile nella forma di diminuzione degli impianti ed aumento della perdita pre-impianto a dosi di 70 mg/kg (5 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti). A dosi tossiche per la madre (da 5 a 10 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti), nei ratti e nei conigli è stato osservato un calo del peso corporeo del feto e della vitalità con un aumento delle variazioni fetali. In uno studio pre- e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per la madre (dose corrispondente a un livello di esposizione plasmatica 4 volte superiore a quello osservato nei pazienti).

In uno studio di tossicità giovanile condotto in ratti Han Wistar, la mortalità è stata associata ad eventi di sanguinamento ad esposizioni simili a quelle con cui sono stati osservati sanguinamenti negli animali adulti. Nei ratti sia adulti sia giovani, la mortalità è ritenuta correlata all'attività farmacologica eccessiva di dabigatran associata a forze meccaniche esercitate durante la somministrazione e la manipolazione. I dati sulla tossicità giovanile non indicano né un'augmentata sensibilità alla tossicità né una tossicità specifica per gli animali giovani.

Negli studi di tossicità della durata della intera vita nei ratti e nei topi, non c'era evidenza di un potenziale tumorigeno di dabigatran fino a una dose massima di 200 mg/kg. A dosi superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo per i pazienti di età inferiore a 1 anno, possono essere presenti livelli superiori a quanto accettabile di un estere mesilato ritenuto mutageno a causa della sua struttura.

Dabigatran, la molecola attiva di dabigatran etexilato mesilato, è persistente nell'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Pradaxa polvere per soluzione orale

Mannitolo
Idrossipropilcellulosa

Solvente per Pradaxa soluzione orale

Acido tartarico
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua, depurata

Polvere di sucralosio

Sucralosio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la prima apertura della busta di alluminio

Una volta aperte la busta di alluminio contenente le bustine di polvere per soluzione orale e l'essiccante, il medicinale deve essere utilizzato entro 4 mesi.

Dopo la prima apertura della bustina contenente la polvere per soluzione orale

La bustina aperta non può essere conservata e deve essere utilizzata immediatamente dopo l'apertura.

Dopo la ricostituzione

Una volta ricostituita, la soluzione orale nel flacone può essere conservata per 2 ore a temperatura inferiore a 25 °C o per 18 ore a una temperatura di 2-8°C (frigorifero). Conservare i flaconi in posizione verticale.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale deve essere conservato in modo che il flacone all'interno di ogni confezione per la preparazione della dose individuale sia in posizione verticale.

La busta di alluminio contenente le bustine di polvere per soluzione orale deve essere aperta solo immediatamente prima dell'uso della prima bustina per proteggere il contenuto dall'umidità.

Dopo l'apertura della busta di alluminio, le singole bustine devono essere conservate chiuse fino a subito prima dell'uso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale è fornito in varie componenti per la ricostituzione in un kit contenente:

- 1 scatola di cartone contenente Pradaxa polvere per soluzione orale.
30 bustine in PET/Alu/LDPE sono confezionate in una busta di alluminio che contiene anche un essiccante (su cui è riportato "DO NOT EAT" con relativo pittogramma e "SILICA GEL"). Ogni bustina contiene 180,4 mg di polvere per soluzione orale.
- 30 scatole di cartone denominate confezioni per la preparazione della dose individuale.
Ogni confezione contiene una bustina bianca in PET/Alu/LDPE con 70 mg di polvere di sucralosio, un flacone in vetro ambrato con tappo a vite in PP/HDPE contenente 28 mL di solvente per preparare la soluzione orale, due pipette dosatrici (12 mL) e un adattatore per il flacone.

Le pipette dosatrici fornite in dotazione e l'adattatore sono dispositivi medici.
Sulla pipetta dosatrice da 12 mL è stampata una scala da 0 a 12 mL in passi da 0,25 mL.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni dettagliate per la preparazione della soluzione orale e la somministrazione con la pipetta dosatrice sono riportate al paragrafo "Istruzioni per l'uso" del foglio illustrativo.

Dopo la ricostituzione, la soluzione orale è una soluzione limpida da incolore a giallastra.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

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

EU/1/08/442/031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 marzo 2008
Data del rinnovo più recente: 8 gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti di Pradaxa capsule:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Parigi
Francia

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti di Pradaxa granulato rivestito:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti di Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale:

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstr. 1 und 2
73614 Schorndorf
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà il materiale educativo per ogni indicazione terapeutica, destinandolo a tutti i medici che si prevede prescrivano/usino Pradaxa. Questo materiale educativo ha la finalità di aumentare la consapevolezza in merito al rischio potenziale di sanguinamento durante il trattamento con Pradaxa e di fornire indicazioni su come gestire tale rischio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condividere con l'autorità nazionale competente il contenuto e la forma del materiale educativo, come pure un piano comunicazionale, prima di distribuire il materiale stesso. Il materiale educativo deve essere pronto per la distribuzione, per tutte le indicazioni terapeutiche, prima del lancio negli stati membri.

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guide per il prescrittore
- Schede di informazione per il paziente
- Un video di formazione obbligatoria su Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale
- Supporto tecnico telefonico ad hoc per Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale

La Guida per il prescrittore deve contenere i seguenti messaggi di sicurezza chiave:

- Dettagli sulle popolazioni di pazienti potenzialmente esposte ad un maggior rischio di sanguinamento
- Informazioni sui medicinali che sono controindicati o che devono essere utilizzati con cautela a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento e/o dell'aumentata esposizione a dabigatran
- Controindicazione per i pazienti con protesi valvolari cardiache che richiedano trattamento anticoagulante
- Tabelle relative ai dosaggi per le diverse forme di dosaggio (solo per TEV in pazienti pediatriche)
- Raccomandazione per la misurazione della funzionalità renale
- Raccomandazioni sulla riduzione della dose nelle popolazioni a rischio (solo per indicazioni negli adulti)
- Gestione del sovradosaggio
- Utilizzo di test di coagulazione e interpretazione dei loro risultati
- Consegna della Scheda di informazione per il paziente a tutti i pazienti/tutte le persone che assistono i pazienti e loro sensibilizzazione sui seguenti aspetti:
 - Segni o sintomi di sanguinamento e quando è necessario rivolgersi ad un operatore sanitario
 - Importanza dell'aderenza al trattamento
 - Necessità di portare sempre con sé la Scheda di informazione per il paziente
 - Necessità di informare gli operatori sanitari di tutti i medicinali che il paziente sta assumendo
 - Necessità di informare gli operatori sanitari sul trattamento in corso con Pradaxa nel caso di qualsiasi intervento chirurgico o procedura invasiva
- Istruzioni sulle modalità di assunzione di Pradaxa
- Raccomandazione che tutti i genitori di/le persone che assistono pazienti pediatriche cui viene somministrato Pradaxa polvere e solvente per soluzione orale ricevano istruzioni in merito alla ricostituzione e somministrazione della soluzione orale.

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà una scheda di informazione per il paziente all'interno di ogni confezione del medicinale, il cui testo è incluso nell'Allegato III.

Il video di formazione digitale per la ricostituzione e la somministrazione della soluzione orale deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Ricostituzione della soluzione orale
- Somministrazione della soluzione orale preparata e uso corretto del dispositivo
- Conservazione e smaltimento della soluzione orale preparata

Agenzia Italiana del Farmaco