

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dabigatran etexilate Krka 75 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 75 mg dabigatraanieteksilaattia (dabigatraanieteksilaattimesilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli).

Kapselissa on valkoinen tai lähes valkoinen kansiosa ja valkoinen tai lähes valkoinen runko-osa, johon on painettu pitkittäissuunnassa musta merkintä ”75”. Kapselin sisällä on kellertävän valkoisia tai vaaleankeltaisia pellettejä. Kapselin koko: 2, pituus noin 18 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimotromboembolioiden primaaripreventio aikuispotilailla, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus.

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin.

Iän mukaiset lääke muodot, ks. kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Dabigatran etexilate Krka -kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä vähintään 8-vuotiaille pediatriisille potilaille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina. Alle 8-vuotiaiden lasten hoitoon on saatavilla muita ikään sopivia lääke muotoja.

Lääke muodosta toiseen siirryttäessä lääkärin määräämää annosta voi olla tarpeen muuttaa. Lapselle tulee määrätä asianmukaisen lääke muodon annostaulukossa mainittu, lapsen painoon ja ikään perustuva annos.

Laskimotromboembolioiden primaaripreventio ortopedisessä kirurgiassa

Suosittelut dabigatraanieteksilaattiannokset ja hoidon kesto laskimotromboembolioiden primaaripreventiossa ortopedisessä kirurgiassa on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Annos suositukset ja hoidon kesto laskimotromboembolioiden primaaripreventiossa ortopedisessä kirurgiassa

	Hoidon aloitus leikkauispäivänä 1-4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä	Ylläpito-hoidon aloitus, ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpito-hoidon kesto
Elektiivisen polven tekonivelleikkauksen jälkeen	yksi 110 mg:n dabigatraanieteksilaaatti-kapseli	220 mg dabigatraanieteksilaaattia eli kaksi 110 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa	10 vrk
Elektiivisen lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen			28–35 vrk
<i>Annoksen pienentämistä suositellaan</i>			
Potilaat, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min)	yksi 75 mg:n dabigatraanieteksilaaatti-kapseli	150 mg dabigatraanieteksilaaattia eli kaksi 75 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa	10 vrk (polven tekonivelleikkaus) tai 28–35 vrk (lonkan tekonivelleikkaus)
Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia*, amiodaronia tai kinidiiniä			
Vähintään 75-vuotiaat potilaat			

* Potilaat, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja joita hoidetaan samanaikaisesti verapamiililla, ks. kohta ”Erityisryhmät”.

Molemmissa leikkauksissa hoidon aloittamista tulee siirtää, jos verenvuodon tyrehtymistä ei ole varmistettu. Jos hoitoa ei aloiteta leikkauispäivänä, hoito pitää aloittaa kahdella kapselilla kerran vuorokaudessa.

Munuaisten toiminnan arviointi ennen dabigatraanieteksilaaattihoitoa aloittamista ja sen aikana

Kaikki potilaat ja etenkin iäkkäät henkilöt (> 75-vuotiaat), sillä tässä ikäryhmässä saattaa esiintyä usein munuaisten vajaatoimintaa:

- Munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma ennen dabigatraanieteksilaaattihoitoa aloittamista, jotta potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), voidaan jättää hoidon ulkopuolelle (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).
- Munuaisten toiminta pitää myös arvioida epäiltäessä munuaisten toiminnan heikentymistä hoidon aikana (esim. jos potilaalla todetaan hypovolemia tai kuivuminen ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

Menetelmä, jota käytetään munuaisten toiminnan (kreatiniinipuhdistuma ml/min) arviointiin, on Cockcroft-Gaultin menetelmä.

Unohtunut annos

On suositeltavaa jatkaa dabigatraanieteksilaaattihoitoa samaan aikaan seuraavana päivänä jäljellä olevilla vuorokausiannoksilla.

Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

Dabigatraanieteksilaaattihoidon lopettaminen

Dabigatraanieteksilaaattihoitoa ei pidä lopettaa kysymättä neuvoa lääkäriltä. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos heille kehittyy maha-suolikanavan oireita, kuten dyspepsiaa (ks. kohta 4.8).

Hoidon vaihtaminen

Dabigatraanieteksilaaattihoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin:
Parenteraalinen antikoagulaatiohoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisen Dabigatran etexilate Krka -annoksen saamisesta on kulunut 24 tuntia (ks. kohta 4.5).

Parenteraalisen antikoagulaatiohoidon vaihtaminen dabigatraanieteksilaaattihoitoon:
Parenteraalinen antikoagulaatiohoito lopetetaan, ja dabigatraanieteksilaaattihoito aloitetaan joko 0-2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava suunniteltu annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon (esim. laskimoon annettavan fraktioimattoman hepariinin) lopettamisen yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Dabigatraanieteksilaaatin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Annoksen pienentämistä suositellaan potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) (ks. taulukko 1 edellä ja kohdat 4.4 ja 5.1).

Dabigatraanieteksilaaatin käyttö yhdessä heikkojen ja keskivahvojen P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjien, kuten amiodaronin, kinidiinin tai verapamiilin, kanssa

Annosta tulee pienentää taulukossa 1 annettujen ohjeiden mukaisesti (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5). Dabigatraanieteksilaaatti pitää tällöin ottaa samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa.

Potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja joita hoidetaan samanaikaisesti verapamiililla, pitää harkita annoksen pienentämistä 75 mg:aan dabigatraanieteksilaaattia vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla (> 75-vuotiailla) suositellaan annoksen pienentämistä (ks. taulukko 1 edellä ja kohdat 4.4 ja 5.1).

Paino

Kliinistä kokemusta suositellulla annoksella potilailla, joiden paino on < 50 kg tai > 110 kg, on hyvin vähän. Saatavilla olevan kliinisen ja kineettisen tiedon perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2), mutta tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää dabigatraanieteksiläattia pediatristen potilaiden hoitoon laskimotromboembolioiden primaaripreventiossa potilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus.

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriisilla potilailla

Laskimotromboembolioiden hoito lapsipotilailla tulee aloittaa, kun potilasta on ensin hoidettu parenteraalisella antikoagulantilla vähintään viisi päivää. Laskimotromboembolioiden uusiutumisen ehkäisyssä hoito pitää aloittaa aikaisemman hoidon jälkeen.

Dabigatraanieteksiläattikapselit otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, yksi annos aamulla ja yksi illalla. Annokset otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan. Annosvälin on oltava mahdollisimman lähellä 12:ta tuntia.

Dabigatraanieteksiläattikapselien suositusannos perustuu potilaan painoon ja ikään taulukossa 2 esitetyn mukaisesti. Annosta pitää muuttaa painon ja iän mukaan hoidon jatkuessa.

Suositusannosta ei voida antaa niille painon ja iän yhdistelmille, joita annostaulukossa ei mainita.

Taulukko 2: Dabigatraanieteksiläatin kerta-annokset ja kokonaisvuorokausiannokset milligrammoina (mg) potilaan painon (kg) ja iän (vuosina) mukaan

Painon ja iän yhdistelmät		Kerta-annos (mg)	Kokonaisvuorokausiannos (mg)
Paino (kg)	Ikä vuosina		
11 – < 13	8 – < 9	75	150
13 – < 16	8 – < 11	110	220
16 – < 21	8 – < 14	110	220
21 – < 26	8 – < 16	150	300
26 – < 31	8 – < 18	150	300
31 – < 41	8 – < 18	185	370
41 – < 51	8 – < 18	220	440
51 – < 61	8 – < 18	260	520
61 – < 71	8 – < 18	300	600
71 – < 81	8 – < 18	300	600
> 81	10 – < 18	300	600

Kerta-annokset, jotka vaativat useampien kapselien yhdistelmiä:

- 300 mg: kaksi 150 mg:n kapselia tai neljä 75 mg:n kapselia
- 260 mg: yksi 110 mg:n kapseli ja yksi 150 mg:n kapseli tai yksi 110 mg:n kapseli ja kaksi 75 mg:n kapselia
- 220 mg: kaksi 110 mg:n kapselia
- 185 mg: yksi 75 mg:n kapseli ja yksi 110 mg:n kapseli
- 150 mg: yksi 150 mg:n kapseli tai kaksi 75 mg:n kapselia

Munuaisten toiminnan arviointi ennen hoidon aloittamista ja sen aikana

Ennen hoidon aloittamista glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) tulee arvioida Schwartzin kaavalla (kreatiniiniarvon määrittäminen tulee tarkistaa paikallisesta laboratorioista).

Dabigatraanieteksilaatin käyttö on vasta-aiheista pediatriisille potilaille, joiden eGFR-arvo on < 50 ml/min/1,73 m² (ks. kohta 4.3).

Potilaita, joiden eGFR-arvo on ≥ 50 ml/min/1,73 m², pitää hoitaa taulukon 2 mukaisilla annoksilla. Hoidon aikana munuaisten toiminta pitää arvioida tietyissä kliinisissä tilanteissa, kun epäillään, että munuaisten toiminta voi heikentyä tai huonontua (esim. jos potilaalla todetaan hypovolemia tai kuivuminen ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

Hoidon kesto

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

Unohtunut annos

Unohtunut dabigatraanieteksilaattiannos voidaan ottaa, jos seuraavan annoksen ottamiseen on vielä vähintään 6 tuntia.

Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 6 tuntia, unohtunut annos on jätettävä väliin.

Yksittäisen unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei koskaan saa ottaa kaksinkertaista annosta.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

Dabigatraanieteksilaattihoitoa ei pidä lopettaa kysymättä neuvoa lääkäriltä. Potilaita tai heitä hoitavia henkilöitä on kehoitettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos potilaalle kehittyy maha-suolikanavan oireita, kuten dyspepsiaa (ks. kohta 4.8).

Hoidon vaihtaminen

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin:

Parenteraalinen antikoagulaatiohoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisen dabigatraanieteksilaattiannoksen saamisesta on kulunut 12 tuntia (ks. kohta 4.5).

Parenteraalisen antikoagulaatiohoidon vaihtaminen dabigatraanieteksilaattihoitoon:

Parenteraalinen antikoagulaatiohoito lopetetaan, ja dabigatraanieteksilaattihoito aloitetaan joko 0-2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava suunniteltu annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon (esim. laskimoon annettavan fraktioimattoman hepariinin) lopettamisen yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoidon:

Potilaiden tulee aloittaa K-vitamiiniantagonistihoidon 3 päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista.

Koska dabigatraanieteksilaatti voi vaikuttaa INR-arvoon, INR-testaus kuvastaa

K-vitamiiniantagonistin vaikutusta parhaiten vasta, kun dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamisesta on kulunut vähintään kaksi päivää. Siihen asti INR-arvoja pitää tulkita varoen.

K-vitamiiniantagonistihoidon vaihtaminen dabigatraanieteksilaattihoitoon:

K-vitamiiniantagonistihoidon lopetetaan. Dabigatraanieteksilaattihoito voidaan aloittaa, kun INR-arvo on < 2,0.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta.

Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Kapselit pitää niellä kokonaisina vesilasillisen kera, jotta niiden kulkeutuminen mahaan helpottuu. Potilaita pitää neuvoa, että kapselia ei saa avata, koska avaaminen voi suurentaa verenvuotoriskiä (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) aikuispotilailla
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² pediatriisilla potilailla
- Jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riskitekijänä. Niitä voivat olla nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuiset kasvaimet, joihin liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo- tai selkäydinvamma, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto, todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat, valtimo-laskimoepämuodostumat, vaskulaariset valtimonpullistumat tai vakavat selkärangan- tai aivojensisäiset vaskulaariset poikkeamat
- Samanaikaisesti käytössä jokin muu antikoagulantti, esimerkiksi fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini (esim. enoksapariini tai daltepariini), hepariinijohdannainen (esim. fondaparinuksi) tai suun kautta otettava antikoagulantti (esim. varfariini, rivaroksabaani tai apiksabaani), erityistilanteita lukuun ottamatta. Näitä tilanteita ovat antikoagulaatiohoidon vaihtaminen (ks. kohta 4.2), fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetria tai fraktioimattoman hepariinin anto eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohta 4.5).
- Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavilla voimakkailla P-gp:n estäjillä: systeeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli, dronedaroni sekä glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksinen yhdistelmä (ks. kohta 4.5)
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä (ks. kohta 5.1)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Verenvuotoriski

Dabigatraanieteksilätin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos verenvuotoriski on suurentunut tai jos käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka vaikuttavat hemostaasiin estämällä trombosyyttien aggregaatiota. Hoidon aikana voi esiintyä verenvuotoa missä tahansa kohdassa elimistöä. Jos hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvot pienenevät tai verenpaine alenee ilman selvää syytä, potilas on tutkittava verenvuodon varalta.

Henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, aikuispotilaille on käytettävissä spesifinen vastalääke idarusitsumabi.

Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Dabigatraani poistuu hemodialyysissä. Aikuispotilaille muita mahdollisia vaihtoehtoja ovat tuore kokoveri tai jääplasma, hyytymistekijäkonsentraatit (aktivoitunut tai ei-aktivoitunut), rekombinantti hyytymistekijä VIIa tai verihiihutiivisteet (ks. myös kohta 4.9).

Maha-suolikanavan verenvuodon riskiä suurentavat trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkkeiden, kuten klopidogreelin ja asetyylisalisyylihapon (ASA), tai tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö sekä esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti.

Riskitekijät

Taulukossa 3 on yhteenveto tekijöistä, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

Taulukko 3: Tekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä

	Riskitekijät
Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	Ikä \geq 75 vuotta
Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	<u>Merkittävät tekijät:</u>

	<ul style="list-style-type: none"> - Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta aikuispotilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) - Voimakkaat P-gp:n estäjät (ks. kohdat 4.3 ja 4.5) - Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaronilla, verapamiililla, kinidiinillä tai tikagrelorilla, ks. kohta 4.5) <p><u>Toissijaiset tekijät:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pieni ruumiinpaino (< 50 kg) aikuispotilailla
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> - Asetyyylisalisyylihapo ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli - Tulehduskipulääkkeet - SSRI-lääkkeet tai SNRI-lääkkeet - Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none"> - Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt - Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt - Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma - Bakteriendokardiitti - Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti

Tietoa aikuispotilaista, jotka painavat < 50 kg, on vain vähän (ks. kohta 5.2).

Dabigatraanieteksiläatin ja P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjien samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, mutta se saattaa suurentaa verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.5).

Varotoimet ja verenvuotoriskin hallinta

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta, ks. myös kohta 4.9.

Hyöty-riskiarviointi

Merkittävän verenvuodon riskiä huomattavasti suurentavat vammat, tilat, toimenpiteet ja/tai farmakologinen hoito (kuten tulehduskipulääkkeet, verihiutaleiden estäjät sekä SSRI- ja SNRI-lääkkeet, ks. kohta 4.5) vaativat tarkkaa hyöty-riskiarviointia. Dabigatraanieteksiläattia annetaan vain, jos hyöty on suurempi kuin hoitoon liittyvät verenvuotoriskit.

Pediatriasta potilaista, joilla esiintyy riskitekijöitä, mukaan lukien potilaat, joilla on aktiivinen meningiitti, enkefaliitti tai kallonsisäinen paise (ks. kohta 5.1), on vain vähän kliinisiä tietoja. Näille potilaille dabigatraanieteksiläattia tulee antaa vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin hoitoon liittyvät verenvuotoriskit.

Tarkka kliininen seuranta

Tarkkaa seuranta verenvuodon tai anemian merkkien varalta suositellaan koko hoitajakson ajan, erityisesti jos potilaalla on useita riskitekijöitä (ks. taulukko 3 edellä). Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun dabigatraanieteksiläattia annetaan samanaikaisesti verapamiilin, amiodaronin,

kinidiinin tai klaritromysiinin (P-gp:n estäjiä) kanssa, erityisesti verenvuodon esiintyessä ja etenkin potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.5).

Tarkkaa seurantaan verenvuodon merkkien varalta suositellaan, jos potilas saa samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Dabigatraanieteksilahoidon lopettaminen

Jos potilaalle kehittyy akuutti munuaisten vajaatoiminta, dabigatraanieteksilahoido on lopetettava (ks. myös kohta 4.3).

Jos vakavia verenvuotoja ilmenee, hoito pitää keskeyttää ja verenvuodon alkuperä tutkia, ja spesifisen vastalääkkeen (idarusitsumabin) käyttöä voidaan harkita aikuispotilaille. Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Dabigatraani poistuu hemodialysissa.

Protonipumpun estäjien käyttö

Hoitoa protonipumpun estäjällä (PPI) voidaan harkita maha-suolikanavan verenvuodon ehkäisemiseksi. Pediatrisilla potilailla on noudatettava protonipumpun estäjiä koskevien paikallisten valmistetietojen suosituksia.

Hyytymisarvojen laboratoriomääritykset

Vaikka tämä lääkevalmiste ei yleensä vaadi rutiinomaista antikoagulaatiohoidon seurantaan, dabigatraanilahoidon antikoagulaatiovasteen mittaaminen saattaa auttaa havaitsemaan liian suuren dabigatraanialtistuksen, jos potilaalla on muita riskitekijöitä.

Laimennetun trombiiniajan (dTT), ekariiniaktivoitun hyytymisaajan (ECT) ja aktivoitun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) määrittäminen voi antaa hyödyllistä tietoa, mutta tuloksia on tulkittava varoen testien välisen vaihtelun takia (ks. kohta 5.1).

INR-testi (International Normalised Ratio) on epäluotettava dabigatraanieteksilahoa käyttävillä potilailla ja vääriä positiivisia INR-arvojen kohoamisia on raportoitu. Siksi INR-testejä ei pidä tehdä.

Taulukko 4 osoittaa jäännöspitoisuuksien yhteydessä aikuispotilaille mitatut hyytymiskokeiden raja-arvot, jotka saattavat liittyä suurentuneeseen verenvuotoriskiin. Pediatristen potilaiden vastaavia raja-arvoja ei tunneta (ks. kohta 5.1).

Taulukko 4: Jäännöspitoisuuksien yhteydessä aikuispotilaille mitatut hyytymiskokeiden raja-arvot, jotka saattavat liittyä suurentuneeseen verenvuotoriskiin

Testi (jäännöspitoisuus)	Raja-arvo
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	Ei tietoa
APTT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	> 1,3
INR	Ei pidä käyttää

Fibrinolyttisten lääkevalmisteiden käyttö akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa

Fibrinolyttisten lääkevalmisteiden käyttöä akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa voidaan harkita, jos potilaan dTT-, ECT- tai APTT-arvot eivät ylitä paikallisen viitealueen normaaliarvon ylärajaa (ULN).

Leikkaukset ja toimenpiteet

Verenvuotoriski on suurentunut, jos dabigatraanieteksiläätia käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatraanieteksiläätihoidon tauottamista.

Varovaisuutta on noudatettava ja hyytymisarvoja on aiheellista seurata, kun hoito tauotetaan toimenpidettä varten. Dabigatraanin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Tämä on otettava huomioon ennen toimenpiteitä. Tällaisissa tapauksissa hyytymistutkimukset (ks. kohdat 4.4 ja 5.1) voivat auttaa määrittämään, onko hemostaasi edelleen heikentynyt.

Hätäleikkaukset tai kiireelliset toimenpiteet

Dabigatraanieteksiläätihoido on tilapäisesti tauotettava. Kun antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, dabigatraanille on käytettävissä spesifinen vastalääke (idarusitsumabi) aikuispotilaille. Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta pediatrien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Dabigatraani poistuu hemodialyysissa.

Dabigatraanin hoidon kumoaminen altistaa potilaan hänen perussairaudestaan johtuvalle tromboosiriskille. Dabigatraanieteksiläätihoido voidaan aloittaa uudelleen 24 tuntia idarusitsumabin antamisen jälkeen, jos potilaan kliininen tila on vakaa ja riittävä hemostaasi on saavutettu.

Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

Dabigatraanieteksiläätihoido on tilapäisesti tauotettava. Mikäli mahdollista, leikkausta/toimenpidettä viivytetään siihen saakka, että viimeisen annoksen saamisesta on kulunut vähintään 12 tuntia. Jos leikkausta ei voida viivytää, verenvuotoriski saattaa suurentua. Verenvuotoriskiä ja toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava keskenään.

Elektiiviset leikkaukset

Jos mahdollista, dabigatraanieteksiläätihoido on tauotettava vähintään 24 tuntia ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä. Suuremman verenvuotoriskin potilailla tai merkittävän leikkauksen yhteydessä, kun vaaditaan täydellistä hemostaasia, pitää harkita dabigatraanieteksiläätihoidon keskeyttämistä 2–4 vuorokautta ennen leikkausta.

Taulukossa 5 on yhteenveto hoidon tauottamisperiaatteista ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilailla.

Taulukko 5: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilailla

Munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma, ml/min)	Arvioitu puoliintumisaika (tuntia)	Dabigatraanieteksiläätihoido on tauotettava ennen elektiivistä leikkausta	
		Suuri verenvuotoriski tai merkittävä leikkaus	Tavanomainen riski
≥ 80	~ 13	2 vrk ennen	24 tuntia ennen
≥ 50 – < 80	~ 15	2–3 vrk ennen	1–2 vrk ennen
≥ 30 – < 50	~ 18	4 vrk ennen	2–3 vrk (> 48 tuntia) ennen

Taulukossa 6 on yhteenveto hoidon tauottamisperiaatteista ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatriisilla potilailla.

Taulukko 6: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatriisilla potilailla

Munuaisten toiminta (eGFR, ml/min/1,73 m ²)	Dabigatranin tauottaminen ennen elektiivistä leikkausta
> 80	24 tuntia ennen
50–80	2 vrk ennen
< 50	Näitä potilaita ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3).

Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/lumbaalipunktio

Tietyt toimenpiteet, esim. spinaalipuudutus, saattavat edellyttää täydellistä hemostaasia.

Spinaali- tai epiduraalihakematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen dabigatranieteksilähoito voidaan antaa vasta aikaisintaan 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Näitä potilaita on seurattava säännöllisesti spinaali- tai epiduraalihakematooman neurologisten merkkien ja oireiden varalta.

Postoperatiivinen vaihe

Dabigatranieteksilähoito tulee aloittaa uudelleen invasiivisen tai kirurgisen toimenpiteen jälkeen niin pian kuin mahdollista, mikäli kliininen tilanne sen sallii ja riittävä hemostaasi on saavutettu.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on verenvuodon tai liiallisen altistuksen riski. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. myös taulukko 3 ja kohdat 4.4 ja 5.1).

Potilaat, joilla on korkea leikkauskuolleisuusriski ja sisäisiä riskitekijöitä tromboembolisille tapahtumille

Tietoa dabigatranieteksilähoitoon tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla on vähän, ja siksi heitä pitää hoitaa varoen.

Lonkkamurtumaleikkaus

Dabigatranieteksilähoitoon käytöstä potilaille, joille tehdään lonkkamurtumaleikkaus, ei ole tietoa. Sen vuoksi hoitoa ei suositella.

Maksan vajaatoiminta

Potilaita, joiden maksaentsyymiarvot olivat kohonneet yli kaksinkertaisiksi verrattuna normaaliarvon ylärajaan, ei otettu mukaan tärkeimpiin kliinisiin tutkimuksiin. Tästä potilasryhmästä ei ole hoitokokemusta, joten dabigatranieteksilähoitoon käyttöä tässä ryhmässä ei suositella. Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen, on vasta-aihe (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutukset P-gp:n indusorien kanssa

Samanaikainen käyttö P-gp:n indusorien kanssa pienentää todennäköisesti dabigatranin pitoisuutta plasmassa, joten samanaikaista käyttöä pitää välttää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Potilaat, joilla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

Suun kautta otettavia suoria antikoagulantteja, mukaan lukien dabigatraanieteksilaaattia, ei suositella potilaille, joilla on ollut verisuonitukos ja joilla on todettu fosfolipidivasta-aineoireyhtymä. Erityisesti potilailla, joilla on positiivinen tulos kaikissa kolmessa vasta-ainetestissä (lupusantikoagulantti, kardioliipiinivasta-aineet ja beeta-2-glykoproteiini I -vasta-aineet), hoito suun kautta otettavilla suorilla antikoagulanteilla saattaa olla yhteydessä uusiutuviin verisuonitukoksiin useammin kuin K-vitamiiniantagonistihoito.

Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä (pediatristen potilaiden laskimotromboembolia)

Tehosta ja turvallisuudesta pediatriassa potilailla, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä, on vain vähän tietoja.

Pediatriset potilaat

Joillakin hyvin tarkoin määritellyillä pediatriassa potilailla, esim. potilailla, joilla on mahdollisesti imeytymiseen vaikuttava ohutsuolen sairaus, pitää harkita parenteraalisesti annettavan antikoagulantin käyttöä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Transportteriyhteisvaikutukset

Dabigatraanieteksilaaatti on effluksitransportteri P-gp:n substraatti. P-gp:n estäjien (ks. taulukko 7) samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti plasman dabigatraanipitoisuuksia.

Ellei muuta erikseen mainita, huolellinen kliininen seuranta (verenvuodon tai anemian merkkien varalta) on tarpeen, kun dabigatraania käytetään samanaikaisesti voimakkaiden P-gp:n estäjien kanssa. Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen joidenkin P-gp:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

Taulukko 7: Transportteriyhteisvaikutukset

<i>P-gp:n estäjät</i>	
<i>Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)</i>	
Ketokonatsoli	Ketokonatsoli suurensi dabigatraanin $AUC_{0-\infty}$ -arvon 2,38-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 2,35-kertaiseksi suun kautta otetun 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja $AUC_{0-\infty}$ -arvon 2,53-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 2,49-kertaiseksi toistuvien, kerran vuorokaudessa otettujen 400 mg:n ketokonatsoliannosten jälkeen.
Dronedaroni	Kun dabigatraanieteksilaaattia ja dronedaronia annettiin samanaikaisesti, dabigatraanin $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni noin 2,4-kertaiseksi ja C_{max} -arvo noin 2,3-kertaiseksi toistuvien, kaksi kertaa vuorokaudessa annettujen 400 mg:n dronedaroniannosten jälkeen; 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni noin 2,1-kertaiseksi ja C_{max} -arvo noin 1,9-kertaiseksi.
Itrakonatsoli, siklosporiini	<i>In vitro</i> -tulosten perusteella voidaan odottaa samanlaisia vaikutuksia kuin ketokonatsolilla.
Glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmä	Dabigatraanieteksilaaatin ja P-gp:n estäjien glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksisen yhdistelmän samanaikaisen käytön on osoitettu suurentavan dabigatraanialtistusta, ja se voi suurentaa verenvuotoriskiä.
<i>Samanaikaista käyttöä ei suositella</i>	

Takrolimuusi	Takrolimuusin P-gp:tä estävän vaikutuksen <i>in vitro</i> on todettu olevan samantasoisen kuin itrakonatsolin ja siklosporiinin. Dabigatraanieteksilaattia ei ole kliinisesti tutkittu yhdessä takrolimuusin kanssa. Vähäiset kliiniset tiedot käytöstä toisen P-gp:n substraatin (everolimuusin) kanssa kuitenkin viittaavat siihen, että takrolimuusin P-gp:n esto on heikompaa kuin mitä on havaittu voimakkailla P-gp:n estäjillä.
<i>Varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa käytössä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)</i>	
Verapamiili	Kun dabigatraanieteksilaattia (150 mg) annettiin yhdessä suun kautta otettavan verapamiilin kanssa, dabigatraanin C_{max} ja AUC suurenvivat, mutta muutoksen suuruus vaihteli verapamiilin antamisen ajankohdasta sekä verapamiilin antomuodosta riippuen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Dabigatraanialtistuksen havaittiin suurentuneen eniten annettaessa ensimmäinen annos välittömästi vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia tunti ennen dabigatraanieteksilaatin ottoa (C_{max} suureni noin 2,8-kertaiseksi ja AUC noin 2,5-kertaiseksi). Vaikutus väheni asteittain annettaessa hitaasti vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia (C_{max} suureni noin 1,9-kertaiseksi ja AUC noin 1,7-kertaiseksi) tai annettaessa useampia annoksia verapamiilia (C_{max} suureni noin 1,6-kertaiseksi ja AUC noin 1,5-kertaiseksi). Kun verapamiilia annettiin 2 tuntia dabigatraanieteksilaatin jälkeen, ei havaittu merkittävää yhteisvaikutusta (C_{max} suureni noin 1,1-kertaiseksi ja AUC noin 1,2-kertaiseksi). Tämä selittyy sillä, että dabigatraani imeytyy täydellisesti 2 tunnissa.
Amiodaroni	Kun dabigatraanieteksilaattia annettiin samanaikaisesti amiodaronin kanssa (600 mg:n kerta-annos suun kautta), amiodaronin ja sen aktiivisen metaboliitin desetyyliamiodaronin imeytymisen määrä ja nopeus pysyivät pääosin muuttumattomina. Dabigatraanin AUC suureni noin 1,6-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,5-kertaiseksi. Koska amiodaronilla on pitkä puoliintumisaika, yhteisvaikutuksen mahdollisuus saattaa kestää viikkoja amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Kinidiini	Kinidiiniä annettiin 200 mg:n annos joka toinen tunti aina 1 000 mg:n kokonaisannokseen saakka. Dabigatraanieteksilaattia annettiin kahdesti vuorokaudessa kolmena peräkkäisenä päivänä, kolmantena päivänä joko kinidiinin kanssa tai ilman kinidiiniä. Dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ suureni keskimäärin 1,53-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,56-kertaiseksi, kun kinidiiniä annettiin samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Klaritromysiini	Kun klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin yhdessä dabigatraanieteksilaatin kanssa terveille vapaaehtoisille, AUC suureni noin 1,19-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,15-kertaiseksi.
Tikagrelori	Kun kerta-annos 75 mg dabigatraanieteksilaattia annettiin samanaikaisesti tikagrelorin 180 mg:n latausannoksen kanssa, dabigatraanin AUC suureni 1,73-kertaiseksi ja C_{max} 1,95-kertaiseksi. Toistuvien, kaksi kertaa vuorokaudessa annettujen 90 mg:n tikagreloriannosten jälkeen dabigatraanialtistus suureni C_{max} -arvon osalta 1,56-kertaiseksi ja AUC:n osalta 1,46-kertaiseksi. Annettaessa samanaikaisesti tikagrelorin 180 mg:n latausannos ja 110 mg dabigatraanieteksilaattia vakaan tilan dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ suureni 1,49-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,65-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon. Kun tikagrelorin 180 mg:n latausannos

	<p>annettiin 2 tuntia dabigatraanieteksiläitin 110 mg:n annoksen jälkeen vakaassa tilassa, dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ suureni vain 1,27-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ vain 1,23-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksiläitin antoon. Tätä porrastettua antoa suositellaan, kun tikagrelorihoito aloitetaan latausannoksella.</p> <p>Annettaessa samanaikaisesti 90 mg tikagreloria kahdesti vuorokaudessa (ylläpitoannos) ja 110 mg dabigatraanieteksiläattia vakioitu dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ suureni 1,26-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,29-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksiläitin antoon.</p>
Posakonatsoli	Myös posakonatsoli estää P-gp:tä jossain määrin, mutta tätä ei ole kliinisesti tutkittu. Dabigatraanieteksiläitin ja posakonatsolin yhtäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
<i><u>P-gp:n induorit</u></i>	
<i>Samanaikaista käyttöä tulee välttää</i>	
Esim. rifampisiini, mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamatsopiini tai fenytoiini	<p>Samanaikainen käyttö todennäköisesti pienentää dabigatraanipitoisuuksia.</p> <p>Koeolosuhteissa annetun indusoijan rifampisiinin anto etukäteen 600 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan pienensi dabigatraanin huippupitoisuutta 65,5 % ja kokonaisaltistusta 67 %. Indusoiva vaikutus väheni ja dabigatraanialtistus oli lähellä viitearvoa seitsemäntenä päivänä rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen. Hyötyosuuden suurenemista ei enää havaittu seuraavien 7 päivän jälkeen.</p>
<i><u>Proteaasineistäjät, kuten ritonaviiri</u></i>	
<i>Samanaikaista käyttöä ei suositella</i>	
Esim. ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaasineistäjien kanssa	Nämä vaikuttavat P-gp:n toimintaan (joko estävät tai indusoivat). Niitä ei ole tutkittu, ja siksi niiden samanaikaista käyttöä dabigatraanieteksiläitin kanssa ei suositella.
<i><u>P-gp:n substraatti</u></i>	
Digoksiini	Annettaessa dabigatraanieteksiläattia samanaikaisesti digoksiinin kanssa tutkimuksessa, jossa oli mukana 24 tervettä henkilöä, ei havaittu muutoksia digoksiinialtistuksessa eikä kliinisesti merkityksellisiä muutoksia dabigatraanialtistuksessa.

Antikoagulantit ja trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkevalmisteet

Seuraavista hoidoista, jotka voivat suurentaa verenvuotoriskiä, ei ole tai on vain vähän kokemusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti dabigatraanieteksiläitin kanssa: antikoagulantit, kuten fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit ja hepariinijohdannaiset (fondaparinuksi tai desirudiini), trombolyyttiset lääkevalmisteet ja K-vitamiiniantagonistit, rivaroksabaani tai muut oraaliset antikoagulantit (ks. kohta 4.3) ja trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkevalmisteet, kuten GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, tiklopidiini, prasugreeli, tikagrelori, dekstraani ja sulfiinipyratsoni (ks. kohta 4.4).

Fraktioimatonta hepariinia voidaan käyttää tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetria tai eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohta 4.3).

Taulukko 8: Yhteisvaikutukset antikoagulanttien ja trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkevalmisteiden kanssa

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)	On osoitettu, että lyhytaikaiseen kivunlievitykseen käytettävä tulehduskipulääkehoito yhdessä dabigatraanieteksiläitin kanssa ei suurena verenvuotoriskiä. Faasin III kliinisessä tutkimuksessa, jossa dabigatraania verrattiin varfariiniin aivohalvauksien ehkäisyssä eteisvärinäpotilailla (RE-LY), pitkäaikainen tulehduskipulääkehoito suurensi verenvuotoriskiä noin 50 % sekä dabigatraanieteksiläitin että varfariinin käytön yhteydessä.
Klopidogreeli	Nuorilla terveillä vapaaehtoisilla miehillä dabigatraanieteksiläitin ja klopidogreelin samanaikainen käyttö ei pidentänyt kapillaarista verenvuotoaikaa pelkkään klopidogreelihoitoon verrattuna. Dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ - ja $C_{max,ss}$ -arvot, dabigatraanin vaikutusta mittaavat hyytymistutkimukset ja klopidogreelin vaikutusta mittaava trombosyyttiaggregaation esto pysyivät myös pääosin ennallaan verrattaessa yhdistelmähoitoa samojen valmisteiden käyttöön monoterapiana. Klopidogreelin 300 mg:n tai 600 mg:n latausannoksella dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ - ja $C_{max,ss}$ -arvot suurensivat noin 30–40 % (ks. kohta 4.4).
Asetyyლისისყილიჰაპო	Asetyyლისისყილიჰაპონ ja kaksi kertaa vuorokaudessa 150 mg:n annoksella annetun dabigatraanieteksiläitin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa minkä tahansa verenvuodon riskiä 12 prosentista 18 prosenttiin asetyyლისისყილიჰაპოannoksen ollessa 81 mg ja 24 prosenttiin asetyyლისისყილიჰაპოannoksen ollessa 325 mg (ks. kohta 4.4).
Pienimolekyyliset hepariinit	Pienimolekyylisten hepariinien, kuten enoksapariinin, käyttöä yhdessä dabigatraanieteksiläitin kanssa ei ole erityisesti tutkittu. Kun 3 päivän enoksapariinihoidosta (40 mg kerran vuorokaudessa ihon alle) siirryttiin dabigatraaniin, dabigatraanialtistus oli 24 tunnin kuluttua viimeisestä enoksapariiniannoksesta hieman pienempi kuin pelkän dabigatraanieteksiläitin (220 mg:n kerta-annos) annon jälkeen. Hyytymistekijä Xa:han/IIa:han kohdistuvan vaikutuksen havaittiin olleen voimakkaampi, kun dabigatraanieteksiläitti annettiin edeltävän enoksapariinihoidon jälkeen, verrattuna siihen, että käytettiin pelkkää dabigatraanieteksiläittihoitoa. Tämän katsotaan johtuvan enoksapariinihoidon vaikutuksen jatkumisesta hoidon päätyttyäkin, eikä sitä pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Edeltävä enoksapariinihoito ei muuttanut merkittävästi muiden dabigatraaniin liittyvien hyytymistutkimusten tuloksia.

Muut yhteisvaikutukset

Taulukko 9: Muut yhteisvaikutukset

<i>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)</i>	
SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet	Faasin III kliinisessä tutkimuksessa, jossa dabigatraania verrattiin varfariiniin aivohalvauksien ehkäisyssä eteisvärinäpotilailla (RE-LY), SSRI-lääkkeet ja SNRI-lääkkeet suurensivat verenvuotoriskiä kaikissa hoitoryhmissä.

<u>Mahalaukun pH-arvoon vaikuttavat lääkkeet</u>	
Pantopratsoli	Kun dabigatraanieteksiläätin annettiin samanaikaisesti pantopratsolin kanssa, dabigatraanin AUC:n havaittiin pienenevän noin 30 %. Pantopratsolia ja muita protonipumpun estäjiä (PPI) annettiin samanaikaisesti dabigatraanieteksiläätin kanssa kliinisissä tutkimuksissa, eikä samanaikaisella PPI-hoidolla näyttänyt olevan dabigatraanieteksiläätin tehoa heikentävää vaikutusta.
Ranitidiini	Ranitidiinin annolla samanaikaisesti dabigatraanieteksiläätin kanssa ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta dabigatraanin imeytymisen määrään.

Dabigatraanieteksiläätin ja dabigatraanin metaboliseen profiiliin liittyvät yhteisvaikutukset

Dabigatraanieteksiläätin ja dabigatraani eivät metaboloitu sytokromi P450 -järjestelmän kautta, eikä niillä ole vaikutuksia ihmisen sytokromi P450 -entsyymeihin *in vitro*. Siksi dabigatraanin käytön yhteydessä ei ole odotettavissa tähän liittyviä lääkeyhteisvaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää välttää raskaaksi tulemista dabigatraanieteksiläätin hoidon aikana.

Raskaus

Dabigatraanieteksiläätin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

Dabigatraanieteksiläätin ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Dabigatraanin vaikutuksista vauvoihin imetyksen aikana ei ole kliinisiä tietoja. Imetys on lopetettava dabigatraanieteksiläätin hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen: implantaatioiden määrä pieni ja implantaatiota edeltävä alkiokuolleisuus suureni annostasolla 70 mg/kg (5-kertainen verrattuna altistustasoon plasmassa potilailla). Muita naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu. Urosten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ollut. Rotilla ja kaneilla havaittiin sikiöiden painon pienenemistä, alkioiden/sikiöiden elinkelpoisuuden heikkenemistä ja sikiöiden epämuodostumien lisääntymistä emoilte toksisilla annoksilla (5–10-kertaisia verrattuna altistustasoon plasmassa potilailla). Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa havaittiin sikiökuolleisuuden suurenemista emoilte toksisilla

annoksilla (annoksilla, jotka vastasivat plasmasta mitattua altistusta, joka oli 4 kertaa suurempi kuin potilailla havaittu).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dabigatraanieteksiläillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Dabigatraanieteksiläitä on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneista kaikkiaan noin 64 000 potilaasta noin 35 000 potilasta sai dabigatraanieteksiläihoitoa.

Aktiivikontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin laskimotromboembolioiden estämistä, 6 684 potilasta sai dabigatraanieteksiläitä 150 mg tai 220 mg vuorokaudessa.

Yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat verenvuodot, joita ilmeni noin 14 %:lla potilaista; merkittävien verenvuotojen esiintymistiheys (sisältäen haavaverenvuodot) oli alle 2 %.

Vaikka merkittävien tai vaikeiden verenvuotojen esiintymistiheys kliinisissä tutkimuksissa on pieni, niitä saattaa esiintyä ja ne saattavat sijaintipaikasta riippumatta johtaa vammautumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

Taulukko yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 10 haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän mukaisin otsikoin ja esiintymistiheysittain seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 10: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä / suositeltu termi	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	
Pienentynyt hemoglobiiniarvo	Yleinen
Anemia	Melko harvinainen
Pienentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
Trombosytopenia	Harvinainen
Neutropenia	Tuntematon
Agranulosytoosi	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Harvinainen
Angioedeema	Harvinainen
Urtikaria	Harvinainen
Ihottuma	Harvinainen
Kutina	Harvinainen
Bronkospasmi	Tuntematon
Hermosto	
Kallonsisäinen verenvuoto	Harvinainen
Verisuonisto	
Verenpurkauma	Melko harvinainen
Haavaverenvuoto	Melko harvinainen

Verenvuoto	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Nenäverenvuoto	Melko harvinainen
Veriyskökset	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Maha-suolikanavan verenvuoto	Melko harvinainen
Peräsuoliverenvuoto	Melko harvinainen
Peräpukamaverenvuoto	Melko harvinainen
Ripuli	Melko harvinainen
Pahoinvointi	Melko harvinainen
Oksentelu	Melko harvinainen
Maha-suolikanavan haavauma, sisältäen ruokatorven haavauman	Harvinainen
Ruokatorvi- ja mahatulehdus	Harvinainen
Ruokatorven refluksitauti	Harvinainen
Vatsakipu	Harvinainen
Dyspepsia	Harvinainen
Nielemishäiriö	Harvinainen
Maksa ja sappi	
Poikkeava maksan toiminta / poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Yleinen
Kohonnut ALAT	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	
Ihoverenvuoto	Melko harvinainen
Alopesia	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hemartroosi	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatie	
Urogenitaalinen verenvuoto, sisältäen verivirtsaisuuden	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Verenvuoto pistoskohdassa	Harvinainen
Verenvuoto katetrin kohdassa	Harvinainen
Verinen erite	Harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Traumaattinen verenvuoto	Melko harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen verenpurkauma	Melko harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen erite	Melko harvinainen
Haavaerite	Melko harvinainen
Leikkausviillon verenvuoto	Harvinainen
Leikkauksen jälkeinen anemia	Harvinainen
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	
Haavan erittäminen	Harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen dreenerite	Harvinainen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuotoreaktiot

Dabigatraanieteksilaatin farmakologisen vaikutustavan takia sen käyttöön voi liittyä piilevän tai ilmeisen verenvuodon riskin suurenemista missä tahansa kudoksessa tai elimessä. Merkit, oireet ja vaikeusaste (mukaan lukien tapahtuman johtaminen kuolemaan) vaihtelevat verenvuodon sijainnista ja voimakkuudesta tai laajuudesta ja/tai anemian vaikeusasteesta riippuen. Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (esim. maha-suolikanavan verenvuotoja tai urogenitaalisia verenvuotoja) todettiin useammin pitkäkestoisen dabigatraanieteksilaattihoidon kuin K-vitamiiniantagonistien käytön yhteydessä. Riittävän kliinisen seurannan lisäksi myös hemoglobiini-/hematokriittiarvon tarkistamisesta laboratoriotekn. on siis hyötyä piilevien verenvuotojen havaitsemiseksi. Verenvuotoriski voi olla suurentunut tietyissä potilasryhmissä, esim. potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja/tai jotka saavat samanaikaisesti hemostaasiin vaikuttavia hoitoja tai voimakkaita P-gp:n estäjiä (ks. kohta 4.4 Verenvuotoriski). Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat olla heikotus, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, hengenahdistus ja selittämätön sokki.

Tunnettuja verenvuotokomplikaatioita, kuten lihasaitio-oireyhtymää ja hypoperfuusiosta johtuvaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sekä antikoagulanttiin liittyvää nefropatiaa potilailla, joilla on näille altistavia riskitekijöitä, on ilmoitettu dabigatraanieteksilaatin käytön yhteydessä. Siksi verenvuodon mahdollisuus on otettava aina huomioon arvioitaessa antikoagulaatiohoitoa saavan potilaan tilaa. Aikuispotilaille on olemassa dabigatraanin spesifinen vastalääke, idarusitsumabi, hallitsemattomien verenvuotojen varalta (ks. kohta 4.9).

Taulukossa 11 on kuvattu niiden potilaiden määrä (%), joilla ilmeni haittavaikutuksena verenvuoto laskimotromboembolioiden primaaripreventiohoitajakson aikana lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen kahdessa keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa, annoksen mukaan.

Taulukko 11: Haittavaikutuksena verenvuodon saaneiden potilaiden määrä (%)

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg N (%)	Dabigatraanieteksilaatti 220 mg N (%)	Enoksapariini N (%)
Hoidettuja	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Merkittävä verenvuoto	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Mikä tahansa verenvuoto	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulosytoosi ja neutropenia

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen dabigatraanieteksilaatin käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin agranulosytoosia ja neutropeniaa. Markkinoilletulon jälkeen haittavaikutuksia raportoidaan populaatiosta, jonka kokoa ei tunneta, joten haittavaikutusten yleisyyttä ei voida määrittää luotettavasti. Arviot raportoitujen haittavaikutusten yleisyydestä olivat agranulosytoosin osalta 7 tapahtumaa miljoonaa potilasvuotta kohden ja neutropenian osalta 5 tapahtumaa miljoonaa potilasvuotta kohden.

Pediatriset potilaat

Dabigatraanieteksilaatin turvallisuutta laskimotromboembolioiden hoidossa ja uusiutumisen ehkäisyssä pediatrisilla potilailla tutkittiin kahdessa faasin III tutkimuksessa (DIVERSITY ja 1160.108). Kaikkiaan 328 pediatrista potilasta sai dabigatraanieteksilaattihoidon. Potilaat saivat iän ja painon mukaan mukautetut dabigatraanieteksilaattiansiokset ikään sopivana lääkeannoksena. Yleisesti ottaen haittavaikutusprofiiliin odotetaan olevan samanlainen lapsilla ja aikuisilla. Haittavaikutuksia esiintyi yhteensä 26 %:lla pediatrisista potilaista, jotka saivat dabigatraanieteksilaattia laskimotromboembolioiden hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn.

Taulukko-yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 12 esitetään haittavaikutukset, joita todettiin laskimotromboembolioiden hoitoa ja uusiutumisen ehkäisyä koskevissa tutkimuksissa pediatriisilla potilailla. Ne on luokiteltu elinjärjestelmän mukaisin otsikoin ja esiintymistiheyksittäin seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1 / 1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1 / 10\ 000$, $< 1 / 1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1 / 10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 12: Haittavaikutukset

	Esiintymistiheys
Elinjärjestelmä / suositeltu termi	Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriisilla potilailla
Veri ja imukudos	
Anemia	Yleinen
Pienentynyt hemoglobiiniarvo	Melko harvinainen
Trombosytopenia	Yleinen
Pienentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
Neutropenia	Melko harvinainen
Agranulosytoosi	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen
Ihottuma	Yleinen
Kutina	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
Angioedeema	Tuntematon
Urtikaria	Yleinen
Bronkospasmi	Tuntematon
Hermosto	
Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen
Verisuonisto	
Verenpurkauma	Yleinen
Verenvuoto	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Nenäverenvuoto	Yleinen
Veriyskökset	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Maha-suolikanavan verenvuoto	Melko harvinainen
Vatsakipu	Melko harvinainen
Ripuli	Yleinen
Dyspepsia	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Peräsuoliverenvuoto	Melko harvinainen
Peräpukamaverenvuoto	Tuntematon
Maha-suolikanavan haavauma, sisältäen ruokatorven haavauman	Tuntematon
Ruokatorvi- ja mahatulehdus	Melko harvinainen
Ruokatorven refluksitauti	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Nielemishäiriö	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	
Poikkeava maksan toiminta / poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Tuntematon

Kohonnut ALAT	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Yleinen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	
Ihoverenvuoto	Melko harvinainen
Alopesia	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hemartroosi	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	
Urogenitaalinen verenvuoto, sisältäen verivirtsaisuuden	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Verenvuoto pistoskohdassa	Tuntematon
Verenvuoto katetrin kohdassa	Tuntematon
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Traumaattinen verenvuoto	Melko harvinainen
Leikkausviillon verenvuoto	Tuntematon

Verenvuotoreaktiot

Kahdessa faasin III tutkimuksessa käyttöaiheessa ”laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriassa potilailla” kaikkiaan 7 potilaalla (2,1 %) esiintyi merkittävä verenvuototapahtuma, 5 potilaalla (1,5 %) kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ja 75 potilaalla (22,9 %) vähäinen verenvuototapahtuma.

Verenvuototapahtumien esiintymistiheys oli yleisesti suurempi vanhimmassa ikäryhmässä (12 – < 18 vuotta: 28,6 %) kuin nuoremmissa ikäryhmissä (vastasyntyneet – < 2 vuotta: 23,3 %; 2 – < 12 vuotta: 16,2 %). Merkittävät tai vaikeat verenvuodot saattavat sijaintipaikasta riippumatta johtaa vammautumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suosittelua suuremmat dabigatraanieteksiläätinnokset suurentavat potilaan verenvuotoriskiä.

Jos epäillään yliannostusta, hyytymistutkimukset voivat auttaa verenvuotoriskin määrittämisessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Kalibroidun kvantitatiivisen dTT-kokeen tai toistuvien dTT-mittausten avulla voidaan arvioida aika, jonka kuluessa tietyt dabigatraanipitoisuudet saavutetaan (ks. kohta 5.1). Arviointi onnistuu, vaikka lisätoimet, kuten dialyysi, olisi aloitettu.

Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia dabigatraanieteksiläätinhoidon keskeyttämistä. Koska dabigatraani erittyy pääasiassa munuaisten kautta, on ylläpidettävä riittävää diureesia. Dabigatraani sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin, joten se voidaan dialysoida; kliinisistä tutkimuksista on saatu vain vähän kliinistä kokemusta, joka osoittaisi tämän menettelyn hyödyllisyyden (ks. kohta 5.2).

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta

Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on dabigatraanieteksilaattihoito keskeytettävä ja verenvuodon lähde selvitettävä. Kliinisestä tilanteesta riippuen sopiva tukihoito, kuten kirurginen hemostaasi tai veritilavuuden korjaaminen, tulee toteuttaa lääkkeen määränneen lääkärin harkinnan mukaan.

Aikuispotilaille tilanteissa, joissa dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä dabigatraanin farmakodynaamisia vaikutuksia antagonisoiva spesifinen vastalääke (idarusitsumabi). Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta pediatrien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

Hyytymistekijäkonsentraatit (aktivoitunut tai ei-aktivoitunut) tai rekombinantti hyytymistekijä VIIa voidaan ottaa huomioon. Näiden lääkevalmisteiden roolista dabigatraanin antikoagulaatiovaikutuksen kumoamisessa on olemassa kokeellista näyttöä, mutta niiden hyödyllisyydestä kliinisessä käytössä tai rebound-tromboemolian mahdollisesta riskistä on saatavilla vain hyvin vähän tietoa.

Hyytymiskokeiden tulokset voivat olla epäluotettavia ehdotettujen hyytymistekijäkonsentraattien annon jälkeen, ja siksi tuloksia pitää tulkita varoen. Myös verihutaletivisteiden antamista voidaan harkita trombosytopeniatapauksissa tai jos pitkävaikutteisia verihutaleiden estäjiä on käytetty. Kaikki oireiden mukainen hoito on toteutettava lääkärin arvion perusteella.

Merkittävän verenvuodon yhteydessä kannattaa konsultoida hyytymisasiantuntijaa, mikäli se on mahdollista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, suorat trombiinin estäjät, ATC-koodi: B01AE07

Vaikutusmekanismi

Dabigatraanieteksilaatti on pienimolekyylinen aihiolääke, jolla ei ole lainkaan farmakologista vaikutusta.

Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu dabigatraaniksi esteraasin katalysoimassa hydrolyysissa plasmassa ja maksassa. Dabigatraani on voimakas, kilpaileva, reversiibeli suora trombiinin estäjä ja pääasiallinen vaikuttava aine plasmassa.

Koska trombiini (seriini-proteaasi) mahdollistaa fibrinogeenin muuttumisen fibriniiniksi hyytymiskaskadin aikana, sen estäminen estää trombin kehittymisen. Dabigatraani estää vapaata trombiinia, fibriniin sitoutunutta trombiinia ja trombiinin aiheuttamaa verihutaleiden aggregaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläimillä tehdyt *in vivo*- ja *ex vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet laskimoon annetun dabigatraanin ja suun kautta annetun dabigatraanieteksilaatin antitromboottisen tehon ja veren hyytymistä ehkäisevän toiminnan erilaisissa tromboosin eläinmalleissa.

Faasin II tutkimuksiin perustuen plasman dabigatraanipitoisuuden ja veren hyytymistä estävän vaikutuksen suuruuden välillä on selkeä korrelaatio. Dabigatraani pidentää trombiiniaikaa (TT), ekariiniaktivoitua hyytymisaikaa (ECT) ja aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT).

Kalibroitu kvantitatiivinen laimennetun trombiiniajan (dTT) testi antaa plasman dabigatraanipitoisuudesta arvion, jota voidaan verrata odotettuun dabigatraanipitoisuuteen plasmassa.

Kun kalibroidun dTT-testin antama plasman dabigatraanipitoisuus on määritysrajalla tai sen alapuolella, on harkittava lisäksi muita hyytymiskokeita, kuten TT-, ECT- tai APTT-testejä.

ECT-testillä voidaan mitata suoraan suorien trombiinin estäjien aktiivisuutta.

Aktivoidun partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) testi on laajasti saatavilla ja antaa summittaisen arvion dabigatraanilla saavutetun antikoagulaation voimakkuudesta. APTT-testin herkkyys on kuitenkin rajallinen eikä sen avulla voida tarkasti määrittää antikoagulaatiovaikutusta, etenkin jos dabigatraanin pitoisuus plasmassa on suuri. Vaikka pitkiä APTT-aikoja on tulkittava varoen, pitkä APTT-aika on merkki siitä, että potilas on antikoaguloitu.

Yleisesti voidaan olettaa, että nämä antikoagulaation aktiivisuutta mittaavat testit saattavat kuvata dabigatraanin pitoisuuksia ja voivat auttaa verenvuotoriskin arvioinnissa. Dabigatraanin jäännöspitoisuuden tai jäännöspitoisuuden yhteydessä tehdyn koagulaatiomäärityksen, kuten APTT:n, tuloksen 90. persentiiliin ylittymisen (APTT-testin raja-arvot, ks. kohta 4.4, taulukko 4) katsotaan viittaavan suurentuneeseen verenvuotoriskiin.

Laskimotromboembolioiden primaaripreventio ortopedisessa kirurgiassa

Vakaassa tilassa (päivän 3 jälkeen) dabigatraanin huippupitoisuuden geometrinen keskiarvo plasmassa mitattuna noin 2 tuntia 220 mg:n dabigatraanieteksiläännoksen annon jälkeen oli 70,8 ng/ml vaihteluvälin ollessa 35,2–162 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin vaihteluväli). Dabigatraanin jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo mitattuna annosvälin lopussa (24 tuntia 220 mg:n dabigatraaniläännoksen annon jälkeen) oli keskimäärin 22,0 ng/ml vaihteluvälin ollessa 13,0–35,7 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin vaihteluväli).

Yksinomaan kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tehdyssä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat 150 mg dabigatraanieteksilääkettä kerran vuorokaudessa, dabigatraanin jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo mitattuna annosvälin lopussa oli keskimäärin 47,5 ng/ml vaihteluvälin ollessa 29,6–72,2 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin vaihteluväli).

Potilailla, joille annettiin 220 mg dabigatraanieteksilääkettä kerran vuorokaudessa laskimotromboembolioiden ehkäisyyn lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen

- jäännöspitoisuuden yhteydessä (20–28 tuntia edellisen annoksen saamisen jälkeen) mitatun plasman dabigatraanipitoisuuden 90. persentiili oli 67 ng/ml (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
- jäännöspitoisuuden yhteydessä (20–28 tuntia edellisen annoksen saamisen jälkeen) mitatun APTT:n 90. persentiili oli 51 sekuntia, joka olisi 1,3-kertainen verrattuna normaaliarvon ylärajaan.

ECT:tä ei mitattu potilailta, joille annettiin 220 mg dabigatraanieteksilääkettä kerran vuorokaudessa laskimotromboembolioiden ehkäisyyn lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Etninen tausta

Valkoihoisten, afroamerikkalaisten, taustaltaan latinalaisamerikkalaisten, japanilaisten ja kiinalaisten potilaiden välillä ei todettu kliinisesti merkityksellisiä, etnisestä ryhmästä riippuvia eroja.

Kliiniset tutkimukset laskimotromboembolioiden ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen

Kahdessa laajassa satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa, annoksen määrittämiseksi tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa potilaat, joille tehtiin elekttiivinen merkittävä ortopedinen leikkaus (toisessa tutkimuksessa polven tekonivelleikkaus ja toisessa lonkan tekonivelleikkaus), saivat

75 mg tai 110 mg dabigatraanieteksilaattia 1–4 tunnin kuluessa leikkauksesta ja tämän jälkeen 150 mg tai 220 mg kerran vuorokaudessa, kun verenvuodon tyrehtyminen oli varmistettu, tai 40 mg enoksapariinia leikkausta edeltävänä päivänä ja päivittäin sen jälkeen. RE-MODEL-tutkimuksessa (polven tekonivelleikkaus) hoito kesti 6–10 päivää ja RE-NOVATE-tutkimuksessa (lonkan tekonivelleikkaus) 28–35 päivää. Kyseisissä tutkimuksissa hoitoa sai yhteensä 2 076 potilasta (polvi) ja 3 494 potilasta (lonkka).

Molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty päätetapahtuma, jonka muodostivat kaikki laskimotromboemboliat (sisältävät keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen tai distaalisen syvälaskimotukoksen) sekä mistä tahansa syystä johtuneet kuolemat. Merkittävien laskimotromboembolioiden (sisältävät keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen syvälaskimotukoksen) sekä laskimotromboembolioista johtuneiden kuolemien yhdistetty päätetapahtuma oli toissijainen päätetapahtuma, ja sen katsotaan olevan kliinisesti merkittävämpi. Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että dabigatraanieteksilaatin 220 mg:n ja 150 mg:n annosten antitromboottiset vaikutukset olivat tilastollisesti vähintään samanveroisia (non-inferior) kuin enoksapariinilla kaikkien laskimotromboembolioiden ja mistä tahansa syystä johtuneiden kuolemien suhteen. Piste-estimaatti merkittävien laskimotromboembolioiden ja laskimotromboembolioista johtuneiden kuolemien ilmaantuvuudelle 150 mg:n annoksella oli hieman huonompi kuin enoksapariinilla (taulukko 13). Paremmat tulokset saatiin 220 mg:n annoksella, jolloin merkittävien laskimotromboembolioiden piste-estimaatti oli hieman parempi kuin enoksapariinilla (taulukko 13).

Kliiniset tutkimukset on suoritettu potilasryhmällä, jossa keskimääräinen ikä oli > 65 vuotta.

Kliinisissä faasin III tutkimuksissa ei teho- ja turvallisuustiedoissa ollut eroja miesten ja naisten välillä.

RE-MODEL- ja RE-NOVATE-tutkimuksissa tutkitussa potilaspopulaatiossa (5 539 hoidettua potilasta) 51 %:lla oli samanaikaisesti kohonnut verenpaine, 9 %:lla samanaikainen diabetes, 9 %:lla samanaikainen sepelvaltimotauti ja 20 %:lla oli anamneesissa laskimoiden vajaatoiminta. Millään näistä sairauksista ei ollut vaikutusta dabigatraanin vaikutuksiin laskimotromboembolioiden ehkäisyssä tai verenvuotojen määriin.

Päätetapahtumia ”merkittävät laskimotromboemboliat” ja ”laskimotromboembolioista johtuneet kuolemat” koskevat tiedot olivat yhteneviä ensisijaisen tehon päätetapahtuman kanssa ja ne esitetään taulukossa 13.

Päätetapahtumia ”kaikki laskimotromboemboliat” ja ”mistä tahansa syystä johtuneet kuolemat” koskevat tiedot esitetään taulukossa 14.

Tiedot merkittäviä verenvuotoja koskevista vahvistetuista päätetapahtumista esitetään alla taulukossa 15.

Taulukko 13: Hoitojaks on aikana ortopedisissä kirurgisissa RE-MODEL- ja RE-NOVATE-tutkimuksissa ilmenneiden merkittävien laskimotromboembolioiden ja laskimotromboembolioista johtuneiden kuolemien analyysi

Tutkimus	Dabigatraanieteksilaatti 220 mg	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg	Enoksapariini 40 mg
RE-NOVATE (lonkka)			
N	909	888	917
Ilmaantuvuus (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)

Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin	0,78	1,09	
95 %:n luottamusväli	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (polvi)			
N	506	527	511
Ilmaantuvuus (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin	0,73	1,08	
95 %:n luottamusväli	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Taulukko 14: Hoitojakson aikana ortopedisissä kirurgisissa RE-NOVATE- ja RE-MODEL-tutkimuksissa ilmenneiden kaikkien laskimotromboembolioiden ja mistä tahansa syistä johtuneiden kuolemien analyysi

Tutkimus	Dabigatraanieteksilatti 220 mg	Dabigatraanieteksilatti 150 mg	Enoksapariini 40 mg
RE-NOVATE (lonkka)			
N	880	874	897
Ilmaantuvuus (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin	0,9	1,28	
95 %:n luottamusväli	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (polvi)			
N	503	526	512
Ilmaantuvuus (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin	0,97	1,07	
95 %:n luottamusväli	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Taulukko 15: Merkittävät verenvuototapahtumat hoidon mukaan yksittäisissä RE-MODEL- ja RE-NOVATE-tutkimuksissa

Tutkimus	Dabigatraanieteksilatti 220 mg	Dabigatraanieteksilatti 150 mg	Enoksapariini 40 mg
RE-NOVATE (lonkka)			
Hoidetut potilaat N	1 146	1 163	1 154
Merkittävien verenvuototapahtumien lukumäärä N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (polvi)			
Hoidetut potilaat N	679	703	694
Merkittävien verenvuototapahtumien lukumäärä N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Kliiniset tutkimukset tromboembolioiden ehkäisyssä potilailla, joilla on sydämen tekoläppä

Faasin II tutkimuksessa tutkittiin dabigatraanieteksilattia ja varfariinia yhteensä 252 potilaalla, joille mekaaninen sydämen tekoläppä oli asennettu äskettäin (saman sairaalajakson aikana) tai joille mekaaninen sydämen tekoläppä oli asennettu yli kolme kuukautta aiemmin. Dabigatraanieteksilatilla havaittiin enemmän tromboembolisia tapahtumia (lähinnä aivohalvauksia ja oireisia/oireettomia tekoläppätrombooseja) sekä verenvuototapahtumia varfariiniin verrattuna. Potilailla, joille tekoläppä oli asennettu äskettäin, merkittävät verenvuodot ilmenivät lähinnä hemorragisena sydänpussin

nestekertymänä, erityisesti potilailla, jotka aloittivat dabigatraanieteksilaattihoidon pian (3. päivänä) sydämen tekoläppäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Kliiniset tutkimukset laskimotromboembolioiden ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset dabigatraanieteksilaattia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä tromboembolioiden preventiossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä, kun käyttöaiheena on laskimotromboembolioiden primaaripreventio potilailla, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisilla potilailla

DIVERSITY-tutkimuksessa pyrittiin osoittamaan dabigatraanieteksilaattihoidon teho ja turvallisuus laskimotromboembolioiden hoidossa tavanomaiseen hoitoon verrattuna pediatrisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimus oli avoin, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu vähintään samanveroisuutta arvioinut tutkimus (non-inferiority study). Tutkimukseen osallistuneet potilaat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko dabigatraanieteksilaattia ikään sopivana lääkemuotona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraaliliuoksena) (annos mukautettu iän ja painon mukaan) tai tavanomaista hoitoa, joka koostui pienimolekyylisistä hepariineista tai K-vitamiiniantagonisteista tai fondaparinuoksista (yhdeksi 12-vuotiaalle potilaalle). Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty päätetapahtuma, jonka muodostivat trombin täydellinen liukeneminen, laskimotromboembolian uusiutumattomuus sekä se, että potilas ei kuollut laskimotromboemboliaan liittyvistä syistä. Poissulkukriteereihin kuuluivat aktiivinen meningiitti, enkefalitti ja kallonsisäinen paise.

Tutkimuksessa satunnaistettiin kaikkiaan 267 potilasta. Tästä joukosta 176 potilasta sai dabigatraanieteksilaattihoitoa ja 90 potilasta tavanomaista hoitoa (yksi satunnaistettu potilas ei saanut hoitoa). Potilaista 168 oli 12 – < 18-vuotiaita, 64 oli 2 – < 12-vuotiaita ja 35 oli alle 2-vuotiaita. Yhteensä 267:stä satunnaistetusta potilaasta yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman kriteerit (trombin täydellinen liukeneminen, laskimotromboembolian uusiutumattomuus sekä se, että potilas ei kuollut laskimotromboemboliaan liittyvistä syistä) täytti 81 dabigatraanieteksilaattihoitoa saanutta potilasta (45,8 %) ja 38 tavanomaista hoitoa saanutta potilasta (42,2 %). Vastaavan suuruinen ero esiintyvyyksissä osoitti, että dabigatraanieteksilaatti oli vähintään samanveroinen kuin tavanomainen hoito. Yhteneväisiä tuloksia havaittiin pääsääntöisesti myös alaryhmissä: hoidon vaikutuksissa ei ollut merkittäviä eroja iän, sukupuolen, alueen tai tiettyjen riskitekijöiden esiintymisen mukaisissa alaryhmissä. Kolmen ikäryhmän mukaan tarkasteltuna ensisijaisen tehon päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden osuudet dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneista ja tavanomaista hoitoa saaneista olivat 13/22 (59,1 %) ja 7/13 (53,8 %) ikäryhmässä vastasyntyneet – < 2-vuotiaat, 21/43 (48,8 %) ja 12/21 (57,1 %) ikäryhmässä 2 – < 12-vuotiaat sekä 47/112 (42,0 %) ja 19/56 (33,9 %) ikäryhmässä 12 – < 18-vuotiaat.

Vahvistetut merkittävät verenvuodot todettiin 4 potilaalla (2,3 %) dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneiden ryhmässä ja 2 potilaalla (2,2 %) tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä. Ajassa ensimmäiseen merkittävään verenvuototapahtumaan ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Mitä tahansa vahvistettuja verenvuototapahtumia, joista useimmat luokiteltiin vähäisiksi, esiintyi dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneiden ryhmässä 38 potilaalla (21,6 %) ja tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä 22 potilaalla (24,4 %). Yhdistetty päätetapahtuma eli vahvistettu merkittävä verenvuototapahtuma tai kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuoto (hoidon aikana) ilmoitettiin 6:lla (3,4 %) dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneella potilaalla ja 3:lla (3,3 %) tavanomaista hoitoa saaneella potilaalla.

Turvallisuutta arvioineessa avoimessa yhden ryhmän prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, joka oli faasin III monikeskustutkimus (tutkimus 1160.108), arvioitiin dabigatraanieteksilaattihoidon turvallisuutta laskimotromboembolioiden uusiutumisen ehkäisyssä pediatrisilla potilailla

vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaita, jotka edelleen tarvitsivat antikoagulaatiohoitoa kliinisen riskitekijän esiintymisen vuoksi käytyään läpi vahvistetun laskimotromboemboolian alkuvaiheen hoidon (vähintään 3 kuukauden ajan) tai suoritettuaan DIVERSITY-tutkimuksen loppuun. Kriteerit täyttävälle potilaille annettiin iän ja painon mukaan mukautettuja annoksia dabigatraanieteksiläattia ikään sopivana lääkemuotona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraalliliuoksena) siihen asti, että kliininen riskitekijä poistui, tai enintään 12 kuukauden ajan. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat laskimotromboemboolian uusiutuminen, merkittävät ja vähäiset verenvuototapahtumat ja kuolleisuus (yleinen sekä verisuonitukoksiin tai tromboembooliin tapahtumiin liittyvä) 6 tai 12 kuukauden kohdalla. Päätetapahtumat vahvasti riippumaton sokkoutettu vahvistustoimikunta.

Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 214 potilasta, joista 162 potilasta kuului ikäryhmään 1 (12 < 18 vuotta), 43 potilasta ikäryhmään 2 (2 – < 12 vuotta) ja 9 potilasta ikäryhmään 3 (vastasyntynyt – < 2 vuotta). Hoitojakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu laskimotromboemboolian uusiutuminen hoidon alkamista seuranneiden ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Hoitojakson aikana ilmenneitä vahvistettuja verenvuototapahtumia ilmoitettiin 48 potilaalla (22,5 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Suurin osa verenvuototapahtumista oli vähäisiä. Kolmella potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Kolmella potilaalla (1,4 %) ilmoitettiin vahvistettu kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Hoitojakson aikana ei esiintynyt kuolemantapauksia. Posttromboottinen oireyhtymä (PTS) ilmeni tai paheni hoitojakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksiläatti muuttuu nopeasti ja täydellisesti dabigatraaniksi, joka on aktiivinen muoto plasmassa. Aiholääke dabigatraanieteksiläatin pilkkoutuminen esteraasin katalysoimassa hydrolyysissä vaikuttavaksi lääkeaineeksi dabigatraaniksi on pääasiallinen metaboliareaktio. Dabigatraanin absoluuttinen hyötyosuus dabigatraanieteksiläatin suun kautta annon jälkeen oli noin 6,5 %.

Kun terveille vapaaehtoisille annetaan suun kautta dabigatraanieteksiläattia, dabigatraanin farmakokineettiselle profiilille plasmassa on ominaista plasman dabigatraanipitoisuuksien nopea suureneminen. C_{max} saavutetaan 0,5–2,0 tunnin sisällä annon jälkeen.

Imeytyminen

Tutkimus, jossa arvioitiin dabigatraanieteksiläatin postoperatiivista imeytymistä 1–3 tuntia leikkauksen jälkeen, osoitti, että imeytyminen on suhteellisen hidasta verrattuna terveillä vapaaehtoisilla todettuun imeytymiseen ja plasman lääkepitoisuus-aikaprofiili on tasainen eikä plasmassa havaita korkeita huippupitoisuuksia. Leikkauksen jälkeen huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 6 tuntia annon jälkeen johtuen muista vaikuttavista tekijöistä, kuten anestesiasta, maha-suolikanavan pareesista ja kirurgisista vaikutuksista, jotka eivät liity suun kautta annettavan lääkevalmisteen koostumukseen. Lisätutkimus osoitti, että hidasta ja viivästynyttä imeytymistä ilmenee yleensä vain leikkauspäivänä. Seuraavina päivinä dabigatraanin imeytyminen on nopeaa ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 tuntia lääkevalmisteen annon jälkeen.

Ruoka ei vaikuta dabigatraanieteksiläatin hyötyosuuteen, mutta se hidastaa huippupitoisuuden saavuttamista plasmassa kahdella tunnilla.

C_{max} ja AUC-arvo olivat verrannollisia annokseen.

Oraalinen hyötyosuus saattaa suurentua kerta-annoksen ottamisen jälkeen 75 % ja vakaassa tilassa 37 % verrattuna kapselimuotoisen viitevalmisteen ottamiseen, jos pelletit otetaan ilman hydroksipropyylimetyyliselluloosasta (HPMC) valmistettua kapselikuorta. Sen vuoksi kliinisessä käytössä HPMC-kapseleiden pitää olla aina ehjiä, jotta dabigatraanieteksiläatin hyötyosuus ei tahattomasti suurene (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Vähäistä (34–35 %) dabigatraanipitoisuudesta riippumatonta sitoutumista ihmisen plasman proteiineihin havaittiin. Dabigatranin jakautumistilavuus, 60–70 l, ylitti kehon kokonaisvesimäärän, mikä viittaa dabigatranin kohtuulliseen jakautumiseen kudoksiin.

Biotransformaatio

Dabigatranin metaboliaa ja erittymistä elimistöstä tutkittiin radioaktiivisesti leimatun dabigatranin kerta-annoksen laskimonsisäisen annon jälkeen terveillä miespuolisilla henkilöillä. Laskimonsisäisen annon jälkeen dabigatranista johtuva radioaktiivisuus eliminoitui pääasiallisesti virtsaan (85 %). Ulosteen kautta elimistöstä poistui noin 6 % annetusta annoksesta. Yhteensä 88–94 % annetun annoksen radioaktiivisuudesta oli eliminoitunut 168 tuntia annon jälkeen.

Dabigatranin konjugoituu muodostaen farmakologisesti aktiivisia asyyglukuronideja. Paikkaisomeereja on neljä, 1-O-, 2-O-, 3-O- ja 4-O- asyyglukuronidi, joista jokaisen osuus plasman koko dabigatranista on alle 10 %. Pieniä määriä muita metaboliitteja pystyttiin havaitsemaan vain erittäin herkällä analyysimenetelmillä. Dabigatranin eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsaan suunnilleen nopeudella 100 ml/min, joka vastaa glomerulusten suodatusnopeutta.

Eliminaatio

Dabigatranin pitoisuus plasmassa pieneni biekspotentiaalisesti, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 11 tuntia terveillä iäkkäillä henkilöillä. Toistuvan annon jälkeen terminaalisen puoliintumisaikan havaittiin olevan noin 12–14 tuntia. Annos ei vaikuttanut puoliintumisaikaan. Munuaisten vajaatoiminta pidentää puoliintumisaikaa, ks. taulukko 16.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Faasin I tutkimuksissa dabigatranialtistus (AUC) dabigatranieteksiläatin suun kautta annon jälkeen on noin 2,7 kertaa suurempi kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) sairastavilla aikuisilla vapaaehtoisilla kuin niillä aikuisilla vapaaehtoisilla, joilla ei ole munuaisten vajaatoimintaa.

Pienessä joukossa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 10–30 ml/min) sairastavia aikuisia vapaaehtoisia altistus dabigatranille (AUC) oli noin 6 kertaa suurempi ja puoliintumisaika noin 2 kertaa pidempi kuin on havaittu henkilöillä, joilla ei ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Taulukko 16: Kokonaisdabigatranin puoliintumisaika terveillä henkilöillä ja henkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Glomerulusten suodatusnopeus (kreatiniinipuhdistuma) (ml/min)	Puoliintumisaikan geometrinen keskiarvo (gCV%; vaihteluväli) (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)

Lisäksi dabigatraanialtistusta (jäännös- ja huippupitoisuus) arvioitiin prospektiivisessa, avoimessa ja satunnaistetussa farmakokineettisessä tutkimuksessa ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) ja jotka saivat dabigatraanieteksiläätia 75 mg kahdesti vuorokaudessa.

Tällä hoidolla jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo oli 155 ng/ml (gCV 76,9 %) mitattuna juuri ennen seuraavan annoksen antamista ja huippupitoisuuden geometrinen keskiarvo 202 ng/ml (gCV 70,6 %) mitattuna kaksi tuntia viimeisen annoksen antamisesta.

Dabigatraanin puhdistumaa hemodialyysissä tutkittiin 7 aikuispotilaalla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) ilman eteisvärinää. Dialyysi suoritettiin dialyysiatin virtausnopeudella 700 ml/min neljässä tunnissa ja veren virtausnopeuden ollessa joko 200 ml/min tai 350–390 ml/min. Tämä johti dabigatraanipitoisuuden pienenemiseen 50 %, kun veren virtausnopeus oli 200 ml/min, ja 60 %, kun veren virtausnopeus oli 350–390 ml/min. Dialyysin kautta poistunut aineen määrä on verrannollinen veren virtausnopeuteen aina virtausnopeuteen 300 ml/min asti. Dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus väheni, kun sen pitoisuus plasmassa pieneni. Toimenpide ei vaikuttanut farmakokineettiseen/farmakodynaamiseen (PK/PD) suhteeseen.

Ikäkkäät potilaat

Erityisissä farmakokineettisissä faasin I tutkimuksissa iäkkäillä AUC-arvon todettiin olevan 40–60 % suurempi ja C_{max} -arvon yli 25 % suurempi kuin nuorilla henkilöillä.

RE-LY-tutkimus vahvisti, että ikä vaikuttaa dabigatraanialtistukseen; vähintään 75-vuotiailla potilailla dabigatraanin jäännöspitoisuudet olivat noin 31 % suuremmat ja alle 65-vuotiailla noin 22 % pienemmät kuin 65–75-vuotiailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Dabigatraanialtistuksessa ei havaittu muutosta 12 aikuisella henkilöllä, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B), verrattuna 12 verrokkihenkilöön (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ruumiinpaino

Dabigatraanin jäännöspitoisuudet olivat yli 100 kg painavilla aikuispotilailla noin 20 % pienemmät kuin 50–100 kg painavilla. Valtaosa potilaista (80,8 %) kuului ≥ 50 kg ja < 100 kg painavien ryhmään. Selviä eroja ei havaittu (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Alle 50 kg painavien aikuispotilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä tietoa.

Sukupuoli

Laskimotromboembolioiden primaaripreventiotutkimuksissa altistus vaikuttavalle aineelle oli naispuolisilla potilailla noin 40–50 % suurempi eikä annoksen muuttamista suositella.

Etninen tausta

Valkoihoisten, afroamerikkalaisten, taustaltaan latinalaisamerikkalaisten, japanilaisten ja kiinalaisten potilaiden välillä ei todettu kliinisesti merkityksellisiä, etnisestä ryhmästä riippuvia eroja dabigatraanin farmakokinetiikassa eikä farmakodynaamikassa.

Pediatriiset potilaat

Dabigatraanieteksiläätin antaminen tutkimussuunnitelmassa määritellyn annostusalgoritmin mukaisesti suun kautta sai aikaan altistuksen, joka oli samalla vaihteluvälillä kuin aikuispotilailla, joilla oli syvä laskimotukos tai keuhkoembolia. DIVERSITY- ja 1160.108-tutkimusten farmakokineettisten tietojen yhdistetyssä analyysissä havaittujen jäännöspitoisuuksien geometrinen keskiarvo pediatriisilla laskimotromboemboliapotilailla oli 53,9 ng/ml 0 – < 2 -vuotiailla, 63,0 ng/ml 2 – < 12 -vuotiailla ja 99,1 ng/ml 12 – < 18 -vuotiailla.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro -yhteisvaikutustutkimukset eivät osoittaneet sytokromi P450:n pääasiallisten isoentsyymien estoa tai induktiota. Tämä on vahvistettu *in vivo* -tutkimuksissa terveillä vapaaehtoisilla, joilla ei ilmennyt mitään yhteisvaikutusta tämän hoidon ja seuraavien vaikuttavien aineiden välillä: atorvastatiini (CYP3A4), digoksiini (P-gp-transportteriyhteisvaikutus) ja diklofenaakki (CYP2C9).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaitut vaikutukset olivat seurausta dabigatranin korostuneesta farmakodynaamisesta vaikutuksesta.

Vaikutukset naaraiden hedelmällisyyteen havaittiin implantaatioiden määrän pienenemisenä ja implantaatiota edeltävän alkiokuolleisuuden suurenemisenä annostasolla 70 mg/kg (5-kertainen verrattuna altistustasoon plasmassa potilailla). Annoksilla, jotka olivat toksisia emoille (5–10-kertaisia verrattuna altistustasoon plasmassa potilailla), havaittiin sikiöiden painon pienenemistä ja elinkelpoisuuden heikkenemistä sekä sikiöiden epämuodostumien lisääntymistä rotilla ja kaneilla. Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa havaittiin sikiökuolleisuuden suurenemista emoille toksisilla annoksilla (annoksilla, jotka vastaavat plasmasta mitattua altistustasoa, joka on 4 kertaa suurempi kuin potilailla havaittu).

Han/Wistar-rotilla tehdyssä nuorten eläinten toksisuustutkimuksessa verenvuototapahtumien yhteydessä esiintyi kuolleisuutta vastaavanlaisilla altistuksilla, joilla täysikasvuisilla eläimillä todettiin verenvuotoa. Sekä täysikasvuisilla että nuorilla rotilla kuolleisuuden katsotaan liittyvän dabigatranin korostuneeseen farmakologiseen vaikutukseen sekä mekaanisten voimien käyttöön lääkkeen annon ja eläinten käsittelyn aikana. Nuorilla rotilla tehdystä toksisuustutkimuksesta saadut tiedot eivät viitanneet siihen, että nuoret eläimet olisivat tavanomaista herkempiä toksisuudelle tai että niillä esiintyisi nuorille eläimille spesifistä toksisuutta.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, joissa eläimet saivat dabigatrania koko elinikänsä ajan, ei saatu näyttöä tumorigeenisuudesta, kun dabigatranianokset olivat enimmillään 200 mg/kg.

Dabigatranieteksiläattimesilaatin aktiivinen osa dabigatrani säilyy pitkään ympäristössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Viinihappo
Hypromelloosi
Hydroksipropyyliselluloosa
Talkki

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E171)
Karrageeni
Kaliumkloridi
Hypromelloosi

Painoväri

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)

Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Purkki:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Yksittäis-pakatut läpipainopakkaukset (OPA/AI/PE+DES//AI/PE läpipainopakkaukset, joissa irti vedettävä kalvo), joissa 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 tai 100 x 1 kovaa kapselia, tai monipakkaukset, joissa 100 (2 x 50 x 1) tai 180 (3 x 60 x 1) kovaa kapselia, kotelossa.

HDPE-purkki, jossa on sinetöity lapsiturvallinen polypropeenikorkki: 60 kovaa kapselia tai 3 x 60 kovaa kapselia, kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

40473

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.10.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dabigatran etexilate Krka 75 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 75 mg dabigatranetexilat (som dabigatranetexilatmesilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel)

Kapselhöljet är vitt till nästan vitt, kapselkroppen är vit till nästan vit med ett inpräntat långsgående svart märke 75. Kapselinnehållet består av gulaktigt vita till ljusgula pellets. Kapselstorlek: 2, längd: cirka 18 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled.

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder.

Information om åldersanpassade doseringsformer finns i avsnitt 4.2.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dabigatran etexilate Krka kapslar kan användas till vuxna och pediatrika patienter från 8 års ålder som kan svälja kapslarna hela. Det finns andra lämpliga doseringsformer anpassade efter ålder för behandling av barn under 8 års ålder.

Vid byte mellan beredningarna kan den ordinerade dosen behöva ändras. Den dos som anges i den relevanta doseringstabellen för en beredningsform ska ordineras baserat på barnets vikt och ålder.

Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

Rekommenderade doser av dabigatranetexilat och behandlingstid för primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi visas i tabell 1.

Tabell 1. Dosrekommendationer och behandlingstid för primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

	Behandling initieras på operationsdagen 1-4 timmar efter avslutad operation	Underhållsdos med början första dagen efter operation	Behandlingstid med underhållsdos
Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i knäled	1 kapsel dabigatranetexilat à 110 mg	220 mg dabigatranetexilat en gång per dag, taget som 2 kapslar à 110 mg	10 dagar
Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höftled			28-35 dagar
<u>Dossänkning rekommenderas</u>			
Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance [CrCL] 30-50 ml/min)	1 kapsel dabigatranetexilat à 75 mg	150 mg dabigatranetexilat en gång per dag, taget som 2 kapslar à 75 mg	10 dagar (vid protesoperation i knäled) eller 28-35 dagar (vid protesoperation i höftled)
Patienter som samtidigt använder verapamil*, amiodaron, kinidin			
Patienter som är 75 år eller äldre			

*För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning som samtidigt behandlas med verapamil, se särskilda patientgrupper.

För båda operationerna gäller att behandlingen ska skjutas upp om hemostas inte är säkrad. Om behandlingen inte startar under operationsdagen ska behandlingen initieras med 2 kapslar en gång per dag.

Bedömning av njurfunktion före insättning av och under behandling med dabigatranetexilat

För alla patienter och särskilt hos äldre (>75 år), eftersom njurfunktionsnedsättning kan vara vanlig i denna åldersgrupp:

- Njurfunktionen bör bedömas genom beräkning av kreatininclearance (CrCL) före behandlingsstart med dabigatranetexilat för att utesluta patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (det vill säga CrCL < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstänkt försämring av njurfunktionen under behandling (t.ex. hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

Den metod som ska användas för bedömning av njurfunktionen (CrCL räknat i ml/min) är Cockcroft-Gaults metod.

Missad dos

Patienterna bör fortsätta med de återstående dagliga doserna av dabigatranetexilat vid samma tid nästa dag.

Dosen ska inte dubblas för att kompensera för enstaka missade doser.

Utsättning av dabigatranetexilat

Utsättning av behandling med dabigatranetexilat ska endast ske efter medicinsk rådgivning. Patienter ska instrueras att kontakta den behandlande läkaren om de får gastrointestinala symtom såsom dyspepsi (se avsnitt 4.8).

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantium:
Efter den sista dosen dabigatranetexilat rekommenderas att vänta 24 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium (se avsnitt 4.5).

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat:
Behandling med parenteralt antikoagulantium bör avbrytas och behandling med dabigatranetexilat påbörjas 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid tidpunkten för utsättning vid kontinuerlig behandling (till exempel intravenöst ofraktionerat heparin [UFH]) (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Vid svår njurfunktionsnedsättning (CrCL < 30 ml/min) är behandling med dabigatranetexilat kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30-50 ml/min) rekommenderas en dossänkning (se tabell 1 ovan samt avsnitt 4.4 och 5.1).

Samtidig användning av dabigatranetexilat och svaga till måttliga p-glykoprotein (P-gp)-hämmare, det vill säga amiodaron, kinidin eller verapamil

Doseringen ska reduceras såsom anges i tabell 1 (se även avsnitt 4.4 och 4.5). Dabigatranetexilat ska i detta fall tas vid samma tidpunkt som dessa läkemedel.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som samtidigt behandlas med verapamil ska en dosreduktion av dabigatranetexilat till 75 mg dagligen övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Äldre

För äldre patienter > 75 år rekommenderas en dossänkning (se tabell 1 ovan samt avsnitt 4.4 och 5.1).

Vikt

Det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet av patienter med kroppsvikt < 50 kg eller > 110 kg vid rekommenderad dosering. Tillgängliga kliniska och kinetiska data tyder inte på att någon justering är nödvändig (se avsnitt 5.2) men noggrann övervakning rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Kön

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av dabigatranetexilat för en pediatrik population för indikationen primär profylax av VTE hos patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled.

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter

Vid behandling av VTE hos pediatrika patienter bör behandlingen inledas efter behandling med ett parenteralt antikoagulantium i minst 5 dagar. För profylax av återkommande VTE bör behandlingen inledas efter föregående behandling.

Dabigatranetexilatkapslar ska tas två gånger dagligen, en dos på morgonen och en dos på kvällen, vid ungefär samma tid varje dag. Doseringsintervallet ska vara så nära 12 timmar som möjligt.

Rekommenderad dos av dabigatranetexilatkapslar är baserad på patientens vikt och ålder såsom visas i tabell 2. Dosen ska justeras baserat på vikt och ålder under behandlingens gång.

För vikt- och ålderskombinationer som inte anges i doseringstabellen kan ingen doseringsrekommendation lämnas.

Tabell 2: Enkeldoser och totala dagliga doser av dabigatranetexilat i milligram (mg) efter patientens vikt i kilogram (kg) och ålder i år

Vikt-/ålderskombination		Enkeldos i mg	Total daglig dos i mg
Vikt i kg	Ålder i år		
11 till <13	8 till <9	75	150
13 till <16	8 till <11	110	220
16 till <21	8 till <14	110	220
21 till <26	8 till <16	150	300
26 till <31	8 till <18	150	300
31 till <41	8 till <18	185	370
41 till <51	8 till <18	220	440
51 till <61	8 till <18	260	520
61 till <71	8 till <18	300	600
71 till <81	8 till <18	300	600
>81	10 till <18	300	600

Enkeldoser som kräver kombinationer av fler än en kapsel:

- 300 mg: två 150 mg kapslar eller fyra 75 mg kapslar
- 260 mg: en 110 mg plus en 150 mg kapsel eller en 110 mg plus två 75 mg kapslar
- 220 mg: två 110 mg kapslar
- 185 mg: en 75 mg plus en 110 mg kapsel
- 150 mg: en 150 mg kapsel eller två 75 mg kapslar

Bedömning av njurfunktion före insättning av och under behandling

Njurfunktionen bör före behandlingsstart bedömas genom beräkning av glomerulär filtrationshastighet (eGFR) med användning av Schwartz formel (den metod som används för kreatininbedömning ska kontrolleras med lokalt laboratorium).

Behandling med dabigatranetexilat till pediatrika patienter med eGFR < 50 ml/min/1,73m² är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Patienter med eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² ska behandlas med dosen enligt tabell 2. Under behandling bör njurfunktionen bedömas i vissa kliniska situationer vid misstanke om att njurfunktionen kan minska eller försämrats (t.ex. hypovolemi, dehydrering och vissa samtidiga läkemedel etc.).

Behandlingstid

Behandlingslängden ska anpassas individuellt baserat på nytta-riskbedömningen

Missad dos

En glömd dos dabigatranetexilat kan tas upp till 6 timmar före nästa schemalagda dos. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dostillfälle ska den missade dosen hoppas över.

Dosen ska inte dubblas för att kompensera för enstaka missade doser.

Utsättning av dabigatranetexilat

Utsättning av behandling med dabigatranetexilat ska endast ske efter medicinsk rådgivning. Patienter eller deras vårdare ska instrueras att kontakta behandlande läkare om patienten utvecklar gastrointestinala symtom som dyspepsi (se avsnitt 4.8).

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantium:

Efter den sista dosen dabigatranetexilat rekommenderas att vänta 12 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium (se avsnitt 4.5).

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat:

Behandling med parenteralt antikoagulantium bör avbrytas och behandling med dabigatranetexilat påbörjas 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid tidpunkten för utsättning vid kontinuerlig behandling (till exempel intravenöst ofraktionerat heparin [UFH]) (se avsnitt 4.5).

Från behandling med dabigatranetexilat till vitamin K-antagonister (VKA):

Patienter bör påbörja VKA 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.

Eftersom dabigatranetexilat kan påverka international normalised ratio (INR), återspeglar INR-test effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med dabigatranetexilat. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från VKA till dabigatranetexilat:

Avbryt behandlingen med VKA. Dabigatranetexilat kan ges så snart INR är < 2.0.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning.

Kapslarna kan tas med eller utan föda. Kapslarna ska sväljas hela med ett glas vatten, för att underlätta transport till magen. Patienter bör instrueras att inte öppna kapseln, eftersom detta kan leda till ökad risk för blödning (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår njurfunktionsnedsättning (CrCL < 30 ml/min) hos vuxna patienter
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² hos pediatrika patienter
- Pågående kliniskt signifikant blödning
- Skada eller tillstånd som anses vara en signifikant riskfaktor för större blödning. Detta kan innefatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nylig hjärn- eller ryggradsskada, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar
- Samtidig behandling med andra antikoagulantia, till exempel ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban etc.). Detta såvida det inte specifikt handlar

om övergång mellan antikoagulantibehandlingar (se avsnitt 4.2), när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen eller när UFH ges under kateterablation vid förmaksflimmer (se avsnitt 4.5).

- Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnad.
- Samtidig systemisk behandling med följande starka P-gp-hämmare: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itraconazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.5).
- Hjärtklaffproteser som fordrar antikoagulationsbehandling (se avsnitt 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för blödning

Dabigatranetexilat bör användas med försiktighet vid tillstånd som innebär en ökad risk för blödning eller vid samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen genom hämning av trombocyttaggregation. Blödning kan uppstå var som helst vid behandling. Sök efter blödningsställe vid oförklarad minskning av hemoglobin och/eller hematokrit eller blodtryck.

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel, idarucizumab, tillgängligt för vuxna patienter när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran. För vuxna patienter är andra möjliga alternativ färskt helblod eller färskfrost plasma, koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke-aktiverat), rekombinant faktor VIIa eller trombocyt koncentrat (se även avsnitt 4.9).

Risken för gastrointestinal blödning ökar vid användning av trombocyttaggregationshämmare såsom klopido­grel och acetylsalicylsyra (ASA) eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) samt vid förekomst av esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux.

Risikfaktorer

Tabell 3 summerar faktorer som kan öka risken för blödning.

Tabell 3: Faktorer som kan öka risken för blödning

	Risikfaktorer
Farmakodynamiska och kinetiska faktorer	Ålder ≥ 75 år
Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	<p><u>Betydande:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Måttlig njurfunktionsnedsättning hos vuxna patienter (CrCL 30-50 ml/min) - Starka P-gp-hämmare (se avsnitt 4.3 och 4.5) - Samtidig administrering med svaga till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor, se avsnitt 4.5) <p><u>Mindre:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Låg kroppsvikt (< 50 kg) hos vuxna patienter

Farmakodynamiska interaktioner (se avsnitt 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> - ASA och andra trombocytagerationshämmare såsom klopidogrel - NSAID - SSRIs eller SNRI - Andra läkemedel som kan påverka hemostas
Sjukdomar/ingrepp som innebär särskilda risker för blödning	<ul style="list-style-type: none"> - Medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningar - Trombocytopeni eller funktionella trombocytdefekter - Nyligen genomförd biopsi eller större trauma - Bakteriell endokardit - Esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux

Begränsade data finns tillgängliga avseende vuxna patienter < 50 kg (se avsnitt 5.2).

Samtidig användning av dabigatranetexilat med P-gp-hämmare har inte studerats hos pediatrika patienter men kan öka risken för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighetsåtgärder och hantering av blödningsrisken

För hantering av blödningskomplikationer, se även avsnitt 4.9.

Nytta-riskbedömning

Förekomst av lesioner, tillstånd, procedurer och/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID, trombocytagerationshämmare, SSRI och SNRI, se avsnitt 4.5), vilka signifikant ökar risken för större blödning, kräver en noggrann risk-nyttabedömning. Dabigatranetexilat bör enbart ges om fördelarna överväger blödningsriskerna.

Begränsade kliniska data är tillgängliga för pediatrika patienter med riskfaktorer, inklusive patienter med aktiv meningit, encefalit och intrakraniell abscess (se avsnitt 5.1). Dabigatranetexilat bör endast ges till dessa patienter om de förväntade fördelarna överväger blödningsriskerna.

Noggrann klinisk övervakning

Noggrann observation beträffande tecken på blödning eller anemi rekommenderas under hela behandlingsperioden, särskilt vid förekomst av flera riskfaktorer (se tabell 3 ovan). Särskild försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av dabigatranetexilat och verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp-hämmare), framför allt om blödning förekommer, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.5).

Noggrann observation beträffande tecken på blödning rekommenderas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (se avsnitt 4.5).

Utsättning av dabigatranetexilat

Patienter som utvecklar akut njursvikt måste avbryta behandlingen med dabigatranetexilat (se även avsnitt 4.3).

Om svåra blödningar uppstår måste behandlingen sättas ut, orsaken till blödningen undersökas och användning av det specifikt reverserande läkemedlet (idarucizumab) kan övervägas hos vuxna

patienter. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

Användning av protonpumpshämmare

Administrering av protonpumpshämmare (PPI) kan övervägas för att förhindra gastrointestinal blödning. När det gäller pediatrika patienter måste rekommendationerna för protonpumpshämmare i den lokala produktinformationen följas.

Koagulationsparametrar på laboratorium

Även om detta läkemedel i allmänhet inte kräver rutinmässig mätning av antikoagulationen kan det vara värdefullt att mäta dabigatranrelaterad antikoagulation för att påvisa överdrivet hög exponering av dabigatran i närvaro av andra riskfaktorer.

Test av utspädd trombintid (diluted thrombin time, dTT), koagulationstid för ecarin (ecarin clotting time, ECT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) kan bidra med användbar information, men resultaten bör tolkas med försiktighet på grund av variabilitet mellan tester (se avsnitt 5.1).

INR-testet (international normalised ratio) är inte tillförlitligt för patienter som använder dabigatranetexilat, och falskt positiva INR-stegringar har rapporterats. Därför bör INR-test inte utföras.

Tabell 4 visar gränsvärden vid dalvärde för koagulationstest för vuxna patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk. Respektive gränsvärden för pediatrika patienter är inte kända (se avsnitt 5.1).

Tabell 4: Gränsvärden vid dalvärde för koagulationstest för vuxna patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk

Test (dalvärde)	Gränsvärde
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	Inga data
aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	> 1,3
INR	Bör ej utföras

Fibrinolytisk behandling av akut ischemisk stroke

Fibrinolytisk behandling av akut ischemisk stroke kan övervägas för patienter vars värden för dTT, ECT eller aPTT inte överskrider det lokala referensvärdets övre gräns för normalvärde (ULN).

Kirurgi och ingrepp

Patienter som behandlas med dabigatranetexilat som genomgår kirurgi eller invasiva procedurer har en ökad blödningsrisk. Därför kan kirurgiska ingrepp kräva tillfällig utsättning av dabigatranetexilat.

Försiktighet bör iaktas när behandlingen sätts ut tillfälligt inför ingrepp då antikoagulationsövervakning behövs. Dabigatran clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion kan ta längre tid (se avsnitt 5.2). Detta bör beaktas före alla ingrepp. I sådana fall kan ett koagulationstest (se avsnitt 4.4 och 5.1) hjälpa till att avgöra om hemostasen fortfarande är nedsatt.

Akut kirurgi eller brådskande procedurer

Dabigatranetexilat bör sättas ut tillfälligt. Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (idarucizumab) tillgängligt för vuxna patienter när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande

effekt krävs. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

Reversering av dabigatranbehandlingen utsätter patienterna för den risk för tromboembolism som är knuten till deras bakomliggande sjukdom. Behandling med dabigatranetexilat kan återinsättas 24 timmar efter administrering av idarucizumab, om patienten är kliniskt stabil och adekvat hemostas har uppnåtts.

Subakut kirurgi/procedurer

Dabigatranetexilat bör sättas ut tillfälligt. Det kirurgiska ingreppet/proceduren bör om möjligt skjutas upp till minst 12 timmar efter senaste dosen. Om kirurgi inte kan senareläggas kan det föreligga en ökad blödningsrisk. Risken för blödning bör vägas mot hur brådskande proceduren är.

Elektiv kirurgi

Dabigatranetexilat bör om möjligt sättas ut minst 24 timmar före invasiva eller kirurgiska procedurer. Överväg att sätta ut dabigatranetexilat 2-4 dagar före kirurgi hos patienter med förhöjd blödningsrisk eller vid större operationer där fullständig hemostas kan krävas.

Tabell 5 summerar riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos vuxna patienter.

Tabell 5: Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos vuxna patienter

Njurfunktion (CrCL, ml/min)	Uppskattad halveringstid (timmar)	Dabigatranetexilat bör sättas ut inför elektiv kirurgi	
		Hög blödningsrisk eller omfattande kirurgi	Normal risk
≥ 80	~ 13	2 dagar före	24 timmar före
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 dagar före	1-2 dagar före
≥ 30-< 50	~ 18	4 dagar före	2-3 dagar före (>48 timmar)

Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos pediatrika patienter summeras i tabell 6.

Tabell 6: Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos pediatrika patienter

Njurfunktion (eGFR i ml/min/1,73 m ²)	Sätt ut dabigatran före elektiv kirurgi
> 80	24 timmar före
50 – 80	2 dagar före
< 50	Dessa patienter har inte studerats (se avsnitt 4.3).

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunktion

Procedurer såsom spinalanestesi kan kräva fullständig hemostatisk funktion.

Risken för spinalt eller epiduralt hematoma kan vara ökad vid traumatisk eller upprepade punktion samt vid förlängd användning av epiduralkatetrar. Efter att katetern tagits bort bör åtminstone 2 timmar förflyta innan den första dosen dabigatranetexilat administreras. Täta observationer av neurologiska tecken och symtom på spinalt eller epiduralt hematoma krävs för dessa patienter.

Postoperativ fas

Behandling med dabigatranetexilat bör återupptas så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen tillåter det och adekvat hemostas har uppnåtts.

Patienter med blödningsrisk eller patienter som riskerar överexponering av dabigatran, i synnerhet patienter med nedsatt njurfunktion (se även tabell 3), bör behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Patienter för vilka kirurgi medför hög mortalitetsrisk och som har inneboende riskfaktorer för tromboemboliska händelser

Det finns begränsade data avseende effekt och säkerhet för dabigatranetexilat vid användning till denna patientgrupp varför de ska behandlas med försiktighet.

Kirurgi vid höftfrakturer

Det finns inga data beträffande behandling med dabigatranetexilat vid operation av höftfrakturer. Denna behandling rekommenderas därför inte.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med förhöjda leverenzymmer >2 gånger övre gränsen för normalvärdet exkluderades från huvudstudierna. Ingen behandlingserfarenhet finns tillgänglig för denna undergrupp av patienter, varför behandling med dabigatranetexilat inte rekommenderas till denna population. Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas ha påverkan på överlevnad är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Interaktion med P-gp-inducerare

Samtidig administrering av P-gp-inducerare förväntas minska plasmakoncentrationer av dabigatran och bör undvikas (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat dabigatranetexilat rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipinantikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Patienter med aktiv cancer (pediatrisk VTE)

Det finns begränsade data om effekt och säkerhet för pediatrika patienter med aktiv cancer.

Pediatrisk population

För vissa mycket specifika pediatrika patienter, t.ex. patienter med tunntarmssjukdom där absorptionen kan påverkas, ska användning av ett antikoagulantium med parenteral administreringsväg övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktion mellan läkemedels transport genom vävnaderna

Dabigatranetexilat är ett substrat för transportproteinet P-gp. Samtidig användning av P-gp-hämmare (se tabell 7) förväntas öka plasmakoncentrationer av dabigatran.

Noggrann klinisk övervakning (beträffande tecken på blödning eller anemi) krävs när dabigatran ges tillsammans med starka P-gp-hämmare, om inte annat angivits särskilt. I kombination med vissa P-gp-hämmare kan dossänkningar vara nödvändiga (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 och 5.1).

Tabell 7: Interaktion mellan läkemedels transport genom vävnaderna

<u>P-gp-hämmare</u>	
<i>Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol ökade dabigatrans totala AUC _{0-∞} - och C _{max} -värden med 2,38 respektive 2,35 gånger efter en oral singeldos på 400 mg. Vid upprepad oral dosering med ketokonazol 400 mg en gång dagligen ökade värdena 2,53 respektive 2,49 gånger.
Dronedaron	När dabigatranetexilat och dronedaron gavs samtidigt ökade AUC _{0-∞} - och C _{max} -värden för dabigatran totalt med 2,4 respektive 2,3 gånger efter upprepade doser av dronedaron 400 mg två gånger dagligen och 2,1 respektive 1,9 gånger efter en enstaka dos på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Baserat på <i>in vitro</i> -resultat kan en liknande effekt som med ketokonazol förväntas.
Glekaprevir/pibrentasvir	Samtidig användning av dabigatranetexilat med den fasta doskombinationen av P-gp-hämmarna glekaprevir/pibrentasvir har visats öka exponeringen av dabigatran vilket kan öka risken för blödning.
<i>Samtidig användning rekommenderas inte</i>	
Takrolimus	Takrolimus har <i>in vitro</i> visat en liknande nivå av hämmande effekt på P-gp som den som visats för itrakonazol och ciklosporin. Dabigatranetexilat har inte studerats kliniskt tillsammans med takrolimus. Dock finns begränsade kliniska data för ett annat P-gp-substrat (everolimus) som tyder på att hämning av P-gp med takrolimus är svagare än det som observerats med starka hämmare av P-gp.
<i>Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning (se avsnitt 4.2 och 4.4)</i>	

Verapamil	<p>När dabigatranetexilat (150 mg) administrerades samtidigt med oralt verapamil, ökade C_{max} och AUC för dabigatran men storleken av ändringen skiftade beroende på tidpunkt för administrering och beredningen av verapamil (se avsnitt 4.2 och 4.4).</p> <p>Den största ökningen av dabigatranexponering sågs vid första dosen av verapamil i en beredning med omedelbar frisättning administrerat en timme före intag av dabigatranetexilat (ökning av C_{max} med cirka 2,8 gånger och AUC med cirka 2,5 gånger). Denna effekt minskade vid administrering av en beredning med modifierad frisättning (ökning av C_{max} med cirka 1,9 gånger och AUC med cirka 1,7 gånger) eller vid administrering av flera doser verapamil (ökning av C_{max} med cirka 1,6 gånger och AUC med cirka 1,5 gånger).</p> <p>Ingen betydelsefull interaktion sågs då verapamil gavs 2 timmar efter dabigatranetexilat (ökning av C_{max} med cirka 1,1 gånger och AUC med cirka 1,2 gånger). Detta förklaras av att dabigatran absorberas fullständigt inom 2 timmar</p>
Amiodaron	<p>När dabigatranetexilat administrerades samtidigt med en oral singeldos av 600 mg amiodaron, var absorptionsgraden och absorptionshastigheten för amiodaron och dess aktiva metabolit DEA i stort sett oförändrade. AUC och C_{max} för dabigatran ökade 1,6 gånger respektive 1,5 gånger. Med tanke på den långa halveringstiden för amiodaron kan risken för en interaktion kvarstå veckor efter utsättning av amiodaron (se avsnitt 4.2 och 4.4).</p>
Kinidin	<p>Kinidin gavs i 200 mg-doser varannan timme upp till en totaldos på 1 000 mg. Dabigatranetexilat gavs två gånger dagligen i tre dagar i rad, på den tredje dagen antingen med eller utan kinidin. $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran ökade med i genomsnitt 1,53 gånger respektive 1,56 gånger med samtidig kinidindosering (se avsnitt 4.2 och 4.4).</p>
Klaritromycin	<p>När klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) administrerades tillsammans med dabigatranetexilat till friska frivilliga försökspersoner, sågs en ökning av AUC med cirka 1,19 gånger och C_{max} med cirka 1,15 gånger</p>
Tikagrelor	<p>När en singeldos på 75 mg dabigatranetexilat gavs samtidigt med en laddningsdos på 180 mg tikagrelor ökade dabigatrans AUC och C_{max} 1,73 gånger respektive 1,95 gånger. Efter upprepade doser av tikagrelor 90 mg två gånger dagligen är den ökade exponeringen av dabigatran 1,56 gånger respektive 1,46 gånger.</p> <p>Samtidig administrering av en laddningsdos med 180 mg tikagrelor och 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state) ökade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran 1,49 gånger respektive 1,65 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt. När en laddningsdos med 180 mg tikagrelor gavs 2 timmar efter 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state), reducerades ökningen av $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran till 1,27 gånger respektive 1,23 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt. Detta uppdelade intag är det som rekommenderas vid behandlingsstart med en laddningsdos tikagrelor.</p> <p>Samtidig administrering med 90 mg tikagrelor två gånger dagligen (underhållsdos) och 110 mg dabigatranetexilat ökade de justerade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran 1,26 gånger respektive 1,29 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt.</p>
Posakonazol	<p>Posakonazol hämmar också P-gp till viss del, men har inte studerats kliniskt. Försiktighet bör iaktas när dabigatranetexilat administreras samtidigt med posakonazol.</p>

<u>Inducerare av P-gp</u>	
<i>Samtidig användning bör undvikas.</i>	
t.ex. rifampicin, johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin eller fenytoin	Samtidig administrering förväntas minska dabigatrankoncentrationer. Premedicinering av induceraren rifampicin vid doser på 600 mg en gång dagligen i sju dagar minskade maximal plasmakoncentration och total exponering av dabigatran med 65,5 % respektive 67 %. Den inducerande effekten avklingade vilket resulterade i att dabigatranexponeringen var nära referensnivåer vid dag sju efter utsättning av rifampicin. Efter ytterligare sju dagar sågs ingen ytterligare ökning av biotillgängligheten.
<u>Proteashämmare såsom ritonavir</u>	
<i>Samtidig användning rekommenderas inte</i>	
t.ex. ritonavir och dess kombinationer med andra proteas-hämmare	De påverkar P-gp (antingen som hämmare eller inducerare). Dessa har inte studerats tillsammans med dabigatranetexilat, varför samtidig användning med dabigatranetexilat inte rekommenderas.
<u>P-gp-substrat</u>	
Digoxin	När dabigatranetexilat gavs samtidigt med digoxin i en studie på 24 friska försökspersoner observerades inte några förändringar av digoxin och inga kliniskt relevanta skillnader i dabigatranexponeringen.

Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande läkemedel

Det finns ingen eller begränsad erfarenhet från följande behandlingar, som vid samtidig användning av dabigatranetexilat kan öka risken för blödning: antikoagulantia såsom ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH), och heparinderivat (fondaparinux, desirudin), trombolytiska läkemedel och vitamin K-antagonister, rivaroxaban eller andra perorala antikoagulantia (se avsnitt 4.3) och trombocyttaggregationshämmande läkemedel såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran och sulfpyrazon (se avsnitt 4.4).

UFH kan administreras i doser som krävs för att hålla en central venös eller arteriell kateter öppen eller under kateterablation vid förmaksflimmer (se avsnitt 4.3).

Tabell 8: Interaktioner med antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande läkemedel

NSAID	NSAID givet som tillfällig analgesi har inte förknippats med någon ökad blödningsrisk tillsammans med dabigatranetexilat. Vid kronisk användning av NSAID i en klinisk fas III-prövning som jämförde dabigatran med warfarin för strokeprevention hos patienter med förmaksflimmer (RE-LY) ökade risken för blödning med ungefär 50 % för både dabigatranetexilat och warfarin.
-------	---

Klopidogrel	Hos unga frivilliga män, resulterade samtidig administrering av dabigatranetexilat och klopidogrel inte till någon ytterligare förlängning av kapillär blödningstid jämfört med klopidogrel i monoterapi. Dessutom förblev $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran samt koagulationsparametrar (som effektmått för dabigatran) eller hämning på trombocytaggregation (som effektmått för klopidogrel) i huvudsak oförändrade när kombinationsbehandling jämfördes med respektive monoterapi. Med en laddningsdos på 300 mg eller 600 mg klopidogrel ökade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran med omkring 30-40 % (se avsnitt 4.4).
ASA	Samtidig administrering av ASA och 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen kan öka blödningsrisken från 12 % till 18 % med 81 mg ASA, respektive till 24 % med 325 mg ASA (se avsnitt 4.4).
LMWH	Samtidig användning av LMWH såsom enoxaparin och dabigatran har inte undersökts specifikt. Efter byte från tredagarsbehandling med 40 mg enoxaparin givet subkutant en gång dagligen, var dabigatranexponeringen något lägre 24 timmar efter sista enoxaparin dosen än efter administrering av enbart dabigatranetexilat (singeldos på 220 mg). En högre anti-FXa/FIIA-aktivitet observerades efter administrering av dabigatranetexilat efter förbehandling med enoxaparin jämfört med enbart dabigatranetexilatbehandling. Detta anses bero på en carry-overeffekt vid enoxaparinbehandling och anses inte vara kliniskt relevant. Övriga dabigatranrelaterade antikoagulationstester ändrades inte signifikant av förbehandlingen med enoxaparin.

Övriga interaktioner

Tabell 9: Övriga interaktioner

<i>Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller selektiva serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	SSRI och SNRI ökade blödningsrisken i alla behandlingsgrupper i en klinisk fas III-prövning i vilken dabigatran jämfördes med warfarin för strokeprevention hos patienter med förmaksflimmer (RE-LY).
<i>Substanser som påverkar pH i magsäcken</i>	
Pantoprazol	När dabigatranetexilats administrerades samtidigt med pantoprazol, observerades en minskning av AUC för dabigatran med ca 30 %. Pantoprazol och andra protonpumpshämmare (PPI) administrerades samtidigt med dabigatranetexilat i kliniska studier men samtidig PPI-användning verkade inte minska dabigatranetexilats effekt.
Ranitidin	Administrering av ranitidin samtidigt med dabigatranetexilat ledde inte till några kliniskt relevanta effekter på absorptionsgraden för dabigatran.

Interaktioner som har samband med den metabola profilen för dabigatranetexilat och dabigatran

Dabigatranetexilat och dabigatran metaboliseras inte av cytokrom P450-systemet och har ingen effekt *in vitro* på humana cytokrom P450-enzymen. Därför förväntas inga relaterade läkemedelsinteraktioner med dabigatran.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under behandling med dabigatranetexilat.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av dabigatranetexilat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd.

Gravida kvinnor ska inte behandlas med dabigatranetexilat om det inte är helt nödvändigt.

Amning

Det finns inga kliniska data beträffande effekten av dabigatran på barn som ammas. Amning ska avbrytas under behandling med dabigatranetexilat.

Fertilitet

Inga uppgifter för människa finns tillgängliga.

I djurstudier observerades en effekt på honors fertilitet i form av minskning av implantationer och en ökning av preimplantationförlust vid 70 mg/kg (motsvarande femfaldigt högre plasmanivåer jämfört med patienter). Inga övriga effekter på fertilitet hos honor observerades. Fertilitet hos hanar påverkades inte. Vid doser toxiska för mödrarna (motsvarande fem- till tiofaldigt högre plasmanivåer jämfört med patienter) sågs en minskning av fostervikt och embryofetal viabilitet vid sidan av en ökning av fetal variation observerades hos råttan och kanin. I den pre- och postnatale studien observerades en ökning av den fetala mortaliteten vid doser som var toxiska för mödrarna (vid doser motsvarande 4 gånger högre plasmakoncentration än den som setts hos patient).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dabigatranetexilat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dabigatranetexilat har utvärderats i kliniska prövningar på totalt cirka 64 000 patienter, varav cirka 35 000 patienter behandlades med dabigatranetexilat.

I studier av profylax av venös tromboembolisk sjukdom med aktiv kontroll behandlades 6 684 patienter med dabigatranetexilat 150 mg eller 220 mg per dag.

De händelser som rapporterades oftast var blödningar som förekom hos ca 14 % av patienterna; frekvensen större blödningar (inklusive blödningar vid operationssåret) var mindre än 2 %.

Större eller allvarlig blödning kan uppstå, även om frekvensen var sällsynt i kliniska prövningar, och kan oberoende av lokalisering vara invalidiserande, livshotande eller till och med dödlig.

Tabell över biverkningar

Tabell 10 visar biverkningar under olika rubriker för systemorganklass (SOC) och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 10: Biverkningar

Organklass/föredragen term	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	
Minskat hemoglobin	Vanliga
Anemi	Mindre vanliga
Minskat hematokrit	Mindre vanliga
Trombocytopeni	Sällsynta
Neutropeni	Ingen känd frekvens
Agranulocytos	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	
Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta
Angioödem	Sällsynta
Urtikaria	Sällsynta
Utslag	Sällsynta
Pruritus	Sällsynta
Bronkialsjasm	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	
Intrakraniell blödning	Sällsynta
Blodkärl	
Hematom	Mindre vanliga
Sårblödning	Mindre vanliga
Blödning	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Näsblödning	Mindre vanliga
Hemoptys	Sällsynta
Magtarmkanalen	
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga
Hemorroidblödning	Mindre vanliga
Diarré	Mindre vanliga
Illamående	Mindre vanliga
Kräkning	Mindre vanliga
Magsår inklusive sår i esofagus	Sällsynta
Gastroesofagit	Sällsynta
Gastroesofageal refluxsjukdom	Sällsynta
Buksmärta	Sällsynta
Dyspepsi	Sällsynta
Sväljsvårigheter	Sällsynta
Lever och gallvägar	
Avvikande leverfunktioner/ leverfunktionstest	Vanliga
Förhöjt ALAT	Mindre vanliga
Förhöjt ASAT	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymmer	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Mindre vanliga

Hud och subkutan vävnad	
Hudblödning	Mindre vanliga
Alopeci	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Hemartros	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Blödning vid injektionsstället	Sällsynta
Blödning vid kateter	Sällsynta
Blodblandad sekretion	Sällsynta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Traumatisk blödning	Mindre vanliga
Postoperativt hematom	Mindre vanliga
Postoperativ blödning	Mindre vanliga
Sekretion efter ingrepp	Mindre vanliga
Sårsekretion	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsstället	Sällsynta
Postoperativ anemi	Sällsynta
Kirurgiska och medicinska åtgärder	
Sårdränering	Sällsynta
Sårdränering efter ingrepp	Sällsynta

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningsreaktioner

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användning av dabigatranetexilat vara förknippad med en ökad risk för ockult eller overt blödning från vävnader och organ. Tecknen, symtomen och svårighetsgraden (inklusive dödsfall) varierar enligt blödningens och/eller anemins lokalisering, allvarlighetsgrad och omfattning. I de kliniska prövningarna sågs slemhinneblödningar (t.ex. gastrointestinala, urogenitala) oftare under långtidsbehandling med dabigatranetexilat jämfört med VKA-behandling. Utöver adekvat klinisk övervakning är därmed testning av hemoglobin/hematokrit på laboratorium värdefullt för att påvisa okult blödning. Risken för blödningar kan vara högre i vissa patientgrupper, t.ex. patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och/eller på samtidig behandling som påverkar hemostas eller starka P-gp-hämmare (se avsnitt 4.4 Risk för blödning). Blödningskomplikationer kan manifesteras som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock.

Kända blödningskomplikationer såsom kompartmentsyndrom och akut njursvikt på grund av hypoperfusion och antikoagulantirelaterad nefropati hos patienter med predisponerande riskfaktorer har rapporterats för dabigatranetexilat. Risken för blödning ska därför beaktas vid utvärdering av tillståndet hos alla patienter som får antikoagulationsbehandling. Ett specifikt reverserande läkemedel för dabigatran, idarucizumab, finns tillgängligt för vuxna i händelse av okontrollerad blödning (se avsnitt 4.9).

Tabell 11 visar antal (%) patienter som erfar blödningsbiverkning under behandlingsperioden vid indikationen primär profylaktisk behandling mot VTE efter protesoperation i höft- eller knäled i de två pivotala kliniska prövningarna, sorterat per dos.

Tabell 11: Antal (%) patienter som erfar blödningsbiverkning

	Dabigatranetexilat 150 mg N (%)	Dabigatranetexilat 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
Behandlade	1 866(100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Större blödning	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Blödning av något slag	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocytos och neutropeni

Agranulocytos och neutropeni har rapporterats i mycket sällsynta fall under användning av dabigatranetexilat efter godkännandet för försäljning. Eftersom biverkningarna som rapporterats efter godkännandet för försäljning är från en population av obestämd storlek går det inte att fastställa frekvenserna på ett tillförlitligt sätt. Rapporteringsfrekvensen uppskattades som 7 händelser per 1 miljon patientår för agranulocytos och 5 händelser per 1 miljon patientår för neutropeni.

Pediatrik population

Säkerheten för dabigatranetexilat vid behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter studerades i två fas III-prövningar (DIVERSITY och 1160.108). Totalt behandlades 328 pediatrika patienter med dabigatranetexilat. Patienterna fick ålders- och viktjusterade doser i en åldersanpassad beredning av dabigatranetexilat.

Totalt sett förväntas säkerhetsprofilen hos barn vara densamma som hos vuxna.

Biverkningar drabbade totalt 26 % av de pediatrika patienter som behandlades med dabigatranetexilat för VTE eller för profylax av återkommande VTE.

Tabell över biverkningar

Tabell 12 visar de biverkningar som identifierats från studierna av behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter. De redovisas under olika rubriker för systemorganklass (SOC) och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 12: Biverkningar

Organklass/föredragen term	Frekvens
	behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter
Blodet och lymfsystemet	
Anemi	Vanliga
Minskat hemoglobin	Mindre vanliga
Trombocytopeni	Vanliga
Minskat hematokrit	Mindre vanliga
Neutropenia	Mindre vanliga
Agranulocytos	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	
Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga
Utslag	Vanliga
Pruritus	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
Angiödem	Ingen känd frekvens
Urtikaria	Vanliga
Bronkialspasm	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	

Intrakraniell blödning	Mindre vanliga
Blodkärl	
Hematom	Vanliga
Blödning	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Näsblödning	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga
Buksmärta	Mindre vanliga
Diarré	Vanliga
Dyspepsi	Vanliga
Illamående	Vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga
Hemorroidblödning	Ingen känd frekvens
Magsår inklusive sår i esofagus	Ingen känd frekvens
Gastroesofagit	Mindre vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Vanliga
Kräkning	Vanliga
Sväljsvårigheter	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	
Avvikande leverfunktioner/ leverfunktionstest	Ingen känd frekvens
Förhöjt ALAT	Mindre vanliga
Förhöjt ASAT	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymmer	Vanliga
Hyperbilirubinemi	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Hudblödning	Mindre vanliga
Alopeci	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Hemartros	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Blödning vid injektionsstället	Ingen känd frekvens
Blödning vid kateter	Ingen känd frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Traumatisk blödning	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsstället	Ingen känd frekvens

Blödningsreaktioner

I de två fas III-prövningarna för indikationen behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter drabbades totalt 7 patienter (2,1 %) av en större blödningshändelse, 5 patienter (1,5 %) av en kliniskt relevant icke större blödningshändelse och 75 patienter (22,9 %) av en mindre blödningshändelse. Frekvensen av blödningshändelser var totalt sett högre i den äldsta åldersgruppen (12 till < 18 år: 28,6 %) än i de yngre åldersgrupperna (födseln till < 2 år: 23,3 %; 2 till < 12 år: 16,2 %). Oavsett lokalisering kan en större eller allvarlig blödning leda till funktionsnedsättande, livshotande eller till och med dödligt utfall.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Högre doser av dabigatranetexilat än de rekommenderade utsätter patienten för ökad blödningsrisk.

Vid misstanke om en överdosering kan koagulationstester vara av värde för att bedöma blödningsrisken (se avsnitt 4.4 och 5.1). Ett kalibrerat kvantitativt dTT-test eller upprepade dTT-mätningar gör det möjligt att förutsäga hur lång tid det tar tills en viss nivå av dabigatran nås (se avsnitt 5.1) även om ytterligare åtgärder initierats, exempelvis dialys.

Vid för hög nivå av antikoagulation kan behandlingsavbrott av dabigatranetexilat krävas. Eftersom dabigatran huvudsakligen utsöndras via njurarna måste adekvat diures upprätthållas. Eftersom proteinbindningsgraden är låg kan dabigatran dialyseras; från de kliniska studierna finns begränsad klinisk erfarenhet som visar användbarheten av detta tillvägagångssätt (se avsnitt 5.2).

Hantering av blödningskomplikationer

Om blödningskomplikationer uppträder, måste behandlingen med dabigatranetexilat sättas ut och orsaken till blödningen undersökas. Det är upp till läkaren att utifrån den kliniska situationen avgöra vilken stödjande behandling som är lämplig att sätta in, såsom kirurgisk hemostas och volymerättning.

Vid situationer när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs hos vuxna patienter finns ett specifikt reverserande läkemedel tillgängligt (idarucizumab) som motverkar dabigatrans farmakodynamiska effekt. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.4).

Koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke aktiverat) eller rekombinant faktor VIIa kan beaktas. Det finns vissa experimentella belegg för att dessa läkemedel skulle kunna användas för att reversera dabigatrans antikoagulationseffekt, men data som visar användbarheten i kliniska situationer eller möjlig risk för protrombotiska effekter är dock mycket begränsade. Koagulationstester kan bli otillförlitliga efter administrering av föreslagna koagulationsfaktorkoncentrat. Försiktighet bör iaktas vid tolkning av dessa tester. Administrering av trombocyt koncentrat bör övervägas vid konstaterad trombocytopeni eller då långtidsverkande trombocythämmande läkemedel har använts. All symptomatisk behandling bör ges enligt läkarens bedömning.

Vid större blödningar bör koagulationsexpert konsulteras, om sådan finns tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antikoagulantia, direkt trombinhämmande medel, ATC-kod: B01AE07.

Verkningsmekanism

Dabigatranetexilat är en liten *pro drug*-molekyl utan farmakologisk aktivitet.

Efter oral administrering absorberas dabigatranetexilat snabbt och konverteras till dabigatran genom esteraskatalyserad hydrolys i plasma och lever. Dabigatran är en potent, kompetitiv, reversibel direkt trombinhämmer och står för den huvudsakliga aktiviteten i plasma.

Eftersom trombin (serinproteas) möjliggör omvandlingen av fibrinogen till fibrin i koagulationskaskaden, leder hämning av trombin till att utvecklingen av tromboser förhindras.

Dabigatran hämmar fritt trombin, fibrinbundet trombin och trombininducerad trombocytaggregation.

Farmakodynamisk effekt

Djurstudier *in vivo* och *ex vivo* har visat antitrombotisk effekt och antikoagulerande aktivitet av dabigatran efter intravenös administrering och av dabigatranetexilat efter oral administrering i olika trombosmodeller på djur.

Det finns ett klart samband mellan plasmakoncentration av dabigatran och graden av antikoagulationseffekt baserat på fas II-studier. Dabigatran förlänger trombintid (TT), ECT och aPTT.

Det kalibrerade kvantitativa testet för utspädd trombintid (dTT) ger en uppskattning av plasmakoncentrationen för dabigatran som kan jämföras mot förväntade plasmakoncentrationer av dabigatran. När det kalibrerade dTT-testet ger en plasmakoncentration av dabigatran vid eller under kvantifieringsgränsen, ska ytterligare koagulationstest som TT, ECT eller aPTT, övervägas.

ECT kan erbjuda en direkt mätning av aktiviteten hos direkta trombinhämmer.

aPTT-testet finns allmänt tillgängligt och erbjuder ett ungefärligt utslag på hur kraftig antikoagulationseffekt som uppnåtts med dabigatran. Dock har aPTT-testet begränsad känslighet och är inte lämpat för exakt kvantifiering av antikoagulationseffekt, framför allt inte vid höga plasmakoncentrationer av dabigatran. Även om höga aPTT-värden bör tolkas försiktigt tyder ett högt aPTT-värde på en antikoagulationseffekt hos patienten.

Ett allmänt antagande är att dessa mått på antikoagulationsaktivitet kan spegla dabigatrannivåer och kan erbjuda vägledning för bedömning av blödningsrisken, det vill säga att överskridande av den 90:e percentilen av dalvärden för dabigatran eller en koagulationsanalys såsom aPTT uppmätt vid dalvärde anses vara förknippat med en ökad risk för blödning (gränsvärde för aPTT, se avsnitt 4.4, tabell 4).

Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

Geometriskt medeltoppvärde för dabigatrankoncentration i plasma vid steady state (efter dag 3), uppmätt omkring 2 timmar efter administrering av 220 mg dabigatranetexilat, var 70,8 ng/ml, med spridning från 35,2-162 ng/ml (mellan 25:e och 75:e percentilen). Det geometriska medelvärdet för dalkoncentration av dabigatran i plasma, mätt i slutet av doseringsintervallet (24 timmar efter en dos på 220 mg dabigatran), var i genomsnitt 22,0 ng/ml, från 13,0-35,7 ng/ml (mellan 25:e och 75:e percentilen).

I en särskild studie där enbart patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance, CrCL 30-50 ml/min) behandlades med 150 mg dabigatranetexilat en gång dagligen, var det geometriska medelvärdet för dalkoncentration av dabigatran i plasma 47,5 ng/ml, mätt i slutet av doseringsintervallet, med en spridning från 29,6-72,2 ng/ml (mellan 25:e och 75:e percentilen).

Hos patienter som behandlas med 220 mg dabigatranetexilat en gång dagligen vid profylax mot venös tromboembolisk sjukdom efter protesoperation i höft- eller knäled

- var den 90:e percentilen av plasmakoncentrationen för dabigatran 67 ng/ml, uppmätt vid dalvärde (20-28 timmar efter senaste dos) (se avsnitt 4.4 och 4.9)
- var den 90:e percentilen av aPTT vid dalvärde (20-28 timmar efter senaste dos) 51 sekunder, vilket skulle vara 1,3 gånger den övre gränsen för normalvärdet.

ECT mättes inte hos patienter som behandlas med 220 mg dabigatranetexilat en gång dagligen vid profylax mot venös tromboembolisk sjukdom efter protesoperation i höft- eller knäled.

Klinisk effekt och säkerhet

Etniskt ursprung

Inga kliniskt relevanta etniska skillnader har observerats mellan kaukasier, afroamerikaner, latinamerikaner, japaner eller kineser.

Kliniska studier av profylax av VTE efter större protesoperation i leder

I två stora randomiserade studier, med dubbelblinda parallella grupper och med dosbekräftande design, fick patienter som genomgått elektiv större protesoperation (i ena studien kirurgiskt byte av knäled och i den andra kirurgiskt byte av höftled) 75 mg eller 110 mg dabigatranetexilat inom 1-4 timmar efter operation följt av 150 mg eller 220 mg en gång per dag därefter vid säkerställd hemostas eller enoxaparin 40 mg dagen före operation och dagligen därefter.

I RE-MODEL-studien (knäprotes) var behandlingstiden 6-10 dagar och i RE-NOVATE-studien (höftprotes) 28-35 dagar. Totalt behandlades 2 076 patienter (knä) och 3 494 patienter (höft).

Primärt effektmått för båda studierna var en kombination av total VTE (inklusive lungemboli (LE) samt proximal och distal djup ventrombos (DVT), oberoende av om den var symtomatisk eller asymtomatisk och funnen genom rutinmässig venografi) och mortalitet av alla orsaker. Sekundärt effektmått, som bedöms ha bättre klinisk relevans, var en kombination av större VTE (inklusive lungemboli samt proximal DVT, oberoende av om den var symtomatisk eller asymtomatisk och funnen genom rutinmässig venografi) samt VTE-relaterad mortalitet.

Resultatet av båda studierna visade att den antitrombotiska effekten av dabigatranetexilat 220 mg och 150 mg var statistiskt icke underlägsen (non-inferior) mot enoxaparin avseende total VTE och mortalitet av alla orsaker. Punktestimatet för incidens av större VTE och VTE-relaterad mortalitet för dosen 150 mg var något sämre än för enoxaparin (tabell 13). Bättre resultat sågs med dosen 220 mg för vilken punktestimatet av större VTE var något bättre än för enoxaparin (tabell 13).

De kliniska studierna har genomförts i en patientpopulation med medelålder > 65 år.

I de kliniska fas 3-studierna var det ingen skillnad mellan män och kvinnor beträffande effekt och säkerhet.

I patientpopulationen som studerades i RE-MODEL och RE-NOVATE (5 539 behandlade patienter), hade 51 % samtidig hypertension, 9 % samtidig diabetes, 9 % samtidig koronar artärsjukdom och 20 % hade tidigare haft venös insufficiens. Ingen av dessa sjukdomar visade någon påverkan på effekten av dabigatran avseende VTE-prevention eller förekomst av blödningar.

Data för effektmåttet större VTE och VTE-relaterad mortalitet var likvärdiga beträffande primärt effektmått och visas i tabell 13.

Data för effektmåttet total VTE och mortalitet av alla orsaker visas i tabell 14.

Data för effektmåttet blödningar som bedöms vara större visas i tabell 15 nedan.

Tabell 13: Analys av större VTE och VTE-relaterad mortalitet under behandlingsperioden i de ortopediska operationsstudierna RE-MODEL och RE-NOVATE

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg	Dabigatranetexilat 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (höft)			

N	909	888	917
Incidens (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risikkvot över enoxaparin	0,78	1,09	
95 % konfidensintervall	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (knä)			
N	506	527	511
Incidens (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risikkvot över enoxaparin	0,73	1,08	
95 % konfidensintervall	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Tabell 14: Analys av total VTE och mortalitet av alla orsaker under behandlingsperioden i de ortopediska operationsstudierna RE-NOVATE och RE-MODEL

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg	Dabigatranetexilat 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (höft)			
N	880	874	897
Incidens (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Risikkvot över enoxaparin	0,9	1,28	
95 % konfidensintervall	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (knä)			
N	503	526	512
Incidens (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Risikkvot över enoxaparin	0,97	1,07	
95% konfidensintervall	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabell 15: Större blödningshändelser fördelade på behandling i studierna RE-MODEL och RE-NOVATE

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg	Dabigatranetexilat 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (höft)			
Behandlade patienter N	1 146	1 163	1 154
Antal större blödningar N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (knä)			
Behandlade patienter N	679	703	694
Antal större blödningar N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Kliniska studier av profylax av tromboembolism hos patienter med hjärklaffproteser

I en fas II-studie undersöktes dabigatranetexilat och warfarin på totalt 252 patienter som nyligen genomgått kirurgiskt byte till mekanisk hjärklaff (det vill säga under den aktuella sjukhusvistelsen)

och patienter som för mer än tre månader sedan erhållit en mekanisk hjärtklaff. Fler tromboemboliska händelser (framför allt stroke och symtomatiska/asymtomatiska klaffprostetromboser) och fler blödningshändelser observerades med dabigatranetexilat än med warfarin. Hos patienter i tidig postoperativ fas förekom större blödning framför allt som hemorragisk perikardiell utgjutning, speciellt hos patienter som påbörjade dabigatranbehandling tidigt efter hjärtklaffsbytet (det vill säga på tredje dagen) (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Kliniska studier av profylax av VTE efter större protesoperation i leder

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensprodukten som innehåller dabigatranetexilat för alla grupper av den pediatrika populationen för profylax mot tromboemboliska händelser för indikationen primär profylax av VTE hos patienter som har genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter

Studien DIVERSITY utfördes för att visa effekt och säkerhet för dabigatranetexilat jämfört med standardvård (SOC) för behandling av VTE hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder. Studien var utformad som en öppen, randomiserad non-inferiority-studie med parallella grupper. De rekryterade patienterna randomiserades enligt ett 2:1-schema till antingen en åldersanpassad beredning (kapslar, dragerat granulat eller oral lösning) av dabigatranetexilat (doser justerade på basis av ålder och vikt) eller SOC bestående av lågmolekylärt heparin (LMWH) eller vitamin K-antagonister (VKA) eller fondaparinux (1 patient 12 år gammal). Det primära effektmåttet var ett kombinerat effektmått som bestod av patienter med komplett trombupplösning, frånvaro av återkommande VTE och frånvaro av mortalitet relaterad till VTE. Exklusionskriterier inkluderade aktiv meningit, encefalit och intrakraniell abscess.

Totalt randomiserades 267 patienter. Av dessa behandlades 176 patienter med dabigatranetexilat och 90 patienter enligt SOC (1 randomiserad patient behandlades inte). 168 patienter var 12 till under 18 år gamla, 64 patienter var 2 till under 12 år och 35 patienter var yngre än 2 år.

Av de 267 randomiserade patienterna uppfyllde 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilatgruppen och 38 patienter (42,2 %) i SOC-gruppen kriterierna för det sammansatta primära effektmåttet (komplett trombupplösning, frånvaro av återkommande VTE och frånvaro av mortalitetrelaterad VTE).

Motsvarande skillnad i frekvens visade non-inferiority för dabigatranetexilat mot SOC.

Överensstämmande resultat observerades också generellt i alla undergrupper: det fanns inga signifikanta skillnader i behandlingseffekt mellan undergrupperna indelade efter ålder, kön, region och förekomst av vissa riskfaktorer. För de tre olika åldersstrata var andelen patienter som uppfyllde det primära effektmåttet i dabigatranetexilat- respektive SOC-gruppen 13/22 (59,1 %) och 7/13 (53,8 %) för patienter från födseln till < 2 år, 21/43 (48,8 %) och 12/21 (57,1 %) för patienter i åldern 2 till < 12 år, och 47/112 (42,0 %) och 19/56 (33,9 %) för patienter i åldern 12 till < 18 år.

Blödningar som bedöms vara större blödning rapporterades hos 4 patienter (2,3 %) i dabigatranetexilatgruppen och hos 2 patienter (2,2 %) i SOC-gruppen. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i tiden till första större blödningshändelse. Trettioåtta patienter (21,6 %) i dabigatranetexilatarmen och 22 patienter (24,4 %) i SOC-armen hade någon händelse som bedömdes som blödning, varav de flesta kategoriserades som mindre. Det kombinerade effektmåttet blödningshändelse som bedöms vara större blödning eller kliniskt relevant, icke-större blödning (under behandling) rapporterades hos 6 (3,4 %) patienter i dabigatranetexilatgruppen och hos 3 (3,3 %) patienter i SOC-gruppen.

En öppen, enarmad multicenterstudie i fas III med prospektiv säkerhetskohort (1160.108) utfördes för att bedöma dabigatranetexilats säkerhet som profylax av återkommande VTE hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder. Patienter som behövde ytterligare antikoagulationsbehandling på grund av förekomst av en klinisk riskfaktor efter slutförd initial behandling för bekräftad VTE (under

minst 3 månader) eller efter att ha slutfört studien DIVERSITY kunde inkluderas i studien. Lämpliga patienter fick ålders- och viktbaserade doser av en åldersanpassad beredning (kapslar, dragerat granulat eller oral lösning) av dabigatranetexilat tills den kliniska riskfaktorn inte längre förelåg eller upp till maximalt 12 månader. Studiens primära effektmått inkluderade återinsjuknande i VTE, större och mindre blödningshändelser och mortalitet (totalt och relaterad till trombotiska eller tromboemboliska händelser) vid 6 och 12 månader. Utfallshändelserna bedömdes av en oberoende, blindad bedömningskommitté.

Totalt skrevs 214 patienter in i studien, varav 162 patienter i åldersstratum 1 (från 12 till under 18 års ålder), 43 patienter i åldersstratum 2 (från 2 till under 12 år) och 9 patienter i åldersstratum 3 (från födseln till under 2 års ålder). Under behandlingsperioden återinsjuknade 3 patienter (1,4 %) i VTE som bedömdes som bekräftad VTE inom de första 12 månaderna efter behandlingsstart.

Blödningshändelser som bedömdes som bekräftade under behandlingsperioden rapporterades hos 48 patienter (22,5 %) inom de första 12 månaderna. Majoriteten av blödningshändelserna var mindre blödningar. Hos 3 patienter (1,4 %) inträffade en större blödningshändelse som bedömdes som bekräftad inom de första 12 månaderna. Hos 3 patienter (1,4 %) rapporterades bekräftad kliniskt relevant, icke-större blödning inom de första 12 månaderna. Inga dödsfall inträffade under behandlingsperioden. Under behandlingsperioden utvecklade 3 patienter (1,4 %) posttrombotiskt syndrom (PTS) eller försämring av PTS inom de första 12 månaderna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering omvandlas dabigatranetexilat snabbt och fullständigt till dabigatran, som är den aktiva formen i plasma. Klyvning av dabigatranetexilat (prodrug) genom esteraskatalyserad hydrolys till den aktiva formen dabigatran är den dominerande metabola reaktionen. Absolut biologisk tillgänglighet av dabigatran efter oral tillförsel av dabigatranetexilat var ca 6,5 %.

Efter oral administrering av dabigatranetexilat till friska frivilliga försökspersoner, karaktäriseras den farmakokinetiska profilen av dabigatran i plasma av en snabb ökning av plasmakoncentrationen och C_{max} uppnåddes inom 0,5 till 2,0 timmar efter administrering.

Absorption

En studie som utvärderade post-operativ absorption av dabigatranetexilat, 1-3 timmar efter operation, visade relativt långsam absorption jämfört med friska frivilliga försökspersoner samt en jämn plasmakoncentration-tid-profil utan höga maximala plasmakoncentrationer. Maximal plasmakoncentration uppnåddes 6 timmar efter administrering under en postoperativ period på grund av bidragande faktorer såsom anestesi, gastrointestinal pares och kirurgiska effekter oberoende av läkemedlets orala beredningsform. Ytterligare en studie visade att långsam och fördröjd absorption vanligen endast förekommer på operationsdagen. Påföljande dagar var absorptionen av dabigatran snabb med maximal plasmakoncentration 2 timmar efter administrering.

Föda påverkar inte den biologiska tillgängligheten av dabigatranetexilat, men fördröjer tiden till maximal plasmakoncentration med 2 timmar.

C_{max} och AUC var proportionella mot dosen.

När pellets tas utan kapselhöljet kan den orala biotillgängligheten öka med 75 % efter en singeldos och med 37 % vid steady state jämfört med att ta läkemedlet i kapseln av hydroxypropylmetylcellulosa (HPMC). För att undvika oavsiktlig ökning av biotillgängligheten av dabigatranetexilat ska HPMC-kapslar inte öppnas vid klinisk användning (se avsnitt 4.2).

Distribution

Låg (34-35 %) koncentrationsoberoende bindning till humana plasmaproteiner observerades. Distributionsvolymen för dabigatran, 60-70 l, överstiger den totala mängden kroppsvätska, vilket tyder på måttlig distribution av dabigatran till vävnaderna.

Metabolism

Metabolism och utsöndring av dabigatran studerades efter en intravenös singeldos av radioaktivt märkt dabigatran till friska frivilliga manliga försökspersoner. Efter en intravenös dos, eliminerades den radioaktivitet som härrörde från dabigatran framförallt via urinen (85 %). Utsöndring via faeces motsvarade 6 % av den administrerade dosen. Totalt återfanns 88-94 % av radioaktiviteten från den givna dosen 168 timmar efter dosering.

Dabigatran konjugeras till farmakologiskt aktiva acylglukuronider. Fyra positionsisomerer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglukuronid förekommer, var och en motsvarar mindre än 10 % av total dabigatran i plasma. Spår av andra metaboliter kunde endast detekteras med höggradigt känsliga analysmetoder. Dabigatran elimineras främst i oförändrad form i urin, med en hastighet av ca 100 ml/min vilket motsvarar den glomerulära filtrationshastigheten.

Eliminering

Plasmakoncentrationen av dabigatran uppvisade en biexponentiell nedgång med en genomsnittlig terminal halveringstid på 11 timmar hos friska äldre försökspersoner. Efter upprepade doser observerades en terminal halveringstid på omkring 12-14 timmar. Halveringstiden var oberoende av dosen. Halveringstiden är förlängd om njurfunktionen är nedsatt vilket framgår av tabell 16.

Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens

I fas I-studier var exponeringen (AUC) för dabigatran efter oral administrering av dabigatranetexilat ca 2,7 gånger högre hos vuxna försökspersoner med måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min) än hos de utan njurinsufficiens.

Hos ett mindre antal vuxna försökspersoner med svår njurinsufficiens (kreatininclearance mellan 10 och 30 ml/min) var exponeringen (AUC) för dabigatran ca 6 gånger högre och halveringstiden ca 2 gånger längre än hos en population utan njurinsufficiens (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Tabell 16: Halveringstid av totalt dabigatran hos friska försökspersoner och försökspersoner med nedsatt njurfunktion

Glomerulär filtrationshastighet (CrCL) [ml/min]	gMedel (gCV%; intervall) halveringstid [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)

Dessutom utvärderades dabigatranexponering (vid dalvärde och toppvärde) i en prospektiv öppen, randomiserad farmakokinetisk studie på patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) och svårt nedsatt njurfunktion (definierad som kreatininclearance [CrCL] 15-30 ml/min) som fick dabigatranetexilat 75 mg två gånger dagligen.

Denna regim ledde till ett geometriskt medelvärde för dalkoncentrationen på 155 ng/ml (gCV på 76,9 %), mätt omedelbart före administrering av nästa dos och till ett geometriskt medeltoppvärde på 202 ng/ml (gCV på 70,6 %) mätt två timmar efter administrering av den senaste dosen.

Dabigatranclearance via hemodialys undersöktes hos 7 vuxna patienter med terminal njursvikt (ESRD) utan förmaksflimmer. Dialysen utfördes med dialyshastigheten 700 ml/min under fyra

timmar och med blodflöden på antingen 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Detta ledde till att 50 % respektive 60 % av dabigatrankoncentrationerna avlägsnades. Mängden substans som avlägsnas genom dialys är proportionell mot blodflödet upp till en blodflödes hastighet på 300 ml/min. Dabigatrans antikoagulerande aktivitet minskade med minskande plasmakoncentrationer och PK/PD-förhållandet påverkades inte av denna procedur.

Äldre patienter

Specifika farmakokinetiska fas I-studier av äldre personer visade ökad AUC med 40-60 % och ökad C_{max} med mer än 25 % jämfört med unga personer.

Ålderns påverkan på dabigatranexponering bekräftades i RE-LY-studien med en omkring 31 % högre dalkoncentration för patienter ≥ 75 år och med omkring 22 % lägre dalnivå för patienter < 65 år jämfört med patienter mellan 65 och 75 år (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Det var ingen skillnad i exponering för dabigatran hos 12 vuxna personer med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh B) jämfört med 12 kontroller (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kroppsvikt

Dalvärden för dabigatrankoncentrationer var omkring 20 % lägre hos vuxna patienter med en kroppsvikt på >100 kg jämfört med 50-100 kg. Majoriteten (80,8 %) av försökspersonerna låg i intervallet ≥ 50 kg och < 100 kg där ingen klar skillnad observerades (se avsnitt 4.2 och 4.4). Begränsade kliniska data för vuxna patienter < 50 kg är tillgängliga.

Kön

Exponeringen för den aktiva substansen i de primära VTE-preventionsstudierna var ca 40-50 % högre hos kvinnliga patienter, ingen dosjustering rekommenderas.

Etniskt ursprung

Inga kliniskt relevanta etniska skillnader mellan kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter observerades med avseende på dabigatrans farmakokinetik och farmakodynamik.

Pediatrik population

Oral administrering av dabigatranetexilat enligt doseringsalgoritmen definierad i protokollet resulterade i exponering inom det intervall som observerades hos vuxna med DVT/LE. Baserat på den poolade analysen av farmakokinetiska data i studierna DIVERSITY och 1160.108 var de observerade geometriska medelvärdena för dalexponeringar 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml och 99,1 ng/ml hos pediatrika VTE-patienter i åldern 0 till < 2 år, 2 till < 12 år respektive 12 till < 18 år.

Farmakokinetiska interaktioner

Interaktionsstudier *in vitro* visade inte någon hämning eller induktion av de viktigaste isoenzymerna i cytokrom P450. Detta har bekräftats genom *in vivo*-studier med friska frivilliga försökspersoner, som inte visade någon interaktion mellan dabigatran och följande aktiva substanser: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-gp-transportinteraktion) och diklofenak (CYP2C9).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

De effekter som observerades i allmäntoxicitetsstudierna orsakades av förstärkta farmakodynamiska effekter av dabigatran.

En effekt på fertiliteten hos honorna observerades som minskat antal implantationer och ökat antal preimplantationsförluster vid 70 mg/kg (5 gånger högre nivå än plasmaexponering hos patienter). Vid doser som var toxiska för mödrarna (5-10 gånger högre nivå än plasmaexponering hos patienter), minskade fostrens kroppsvikt och livsduglighet samtidigt som ett ökat antal variationer hos fostren observerades hos råtta och kanin. I pre- och post-natalstudien observerades ökad fostermortalitet vid doser som var toxiska för mödrarna (vid en dos motsvarande 4 gånger högre plasmaexponering än vad som observerats hos patienter).

I en toxicitetsstudie utförd på juvenil Han Wistar-råtta var mortalitet associerad med blödningshändelser vid ungefär samma exponeringar vid vilka blödning sågs hos vuxna djur. Hos både vuxna och juvenila råttor ansågs mortalitet vara relaterad till överdriven farmakologisk aktivitet av dabigatran i förening med den mekaniska påverkan som djuren utsattes för under dosering och hantering. Data från den juvenila toxicitetsstudien tydde varken på ökad toxicitetskänslighet eller någon toxicitet som var specifik för juvenila djur.

I livslånga toxikologistudier på råtta och mus fanns det ingen evidens för någon karcinogen potential vid dabigatrandoser upp till maximalt 200 mg/kg.

Dabigatran, den aktiva delen av dabigatranetexilatmesilat, är svårnedbrytbart i miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Innehåll i kapseln

Vinsyra
Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa
Talk

Kapselhölje

Titandioxid (E171)
Karragenan
Kaliumklorid
Hypromellos

Tryckfärg

Shellack
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister:

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Burk:

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade endosblister OPA/Al/PE+DES//Al/PE avdragbart blister: 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1
hård kapsel eller multiförpackningar innehållande 100 (2 förpackningar med 50 x 1) eller 180
(3 förpackningar med 60 x 1) hårda kapslar, i en kartong.

HDPE-burk, barnskyddande säkerhetsförseglat polypropylenlock: 60 hårda kapslar eller 3 burkar med
60 hårda kapslar, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40473

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.10.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och
utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.