

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dabigatran etexilate Orion 110 mg kovat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää dabigatraanieteksiläattia määrän, joka vastaa 110 mg dabigatrania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Valkoinen, läpinäkymätön 19,4 mm pitkä kapseli, jonka halkaisija 6,9 mm ja joka on täytetty valkoisilla tai vaaleankeltaisilla rakeilla. Kapselin kansiosaan on painettu ”MD” ja runko-osaan ”110” mustalla musteella.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Laskimotromboembolioiden (VTE) primaaripreventio aikuispotilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus.

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä, kuten aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA); ikä  $\geq 75$  vuotta; sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka  $\geq$  II); diabetes; hypertensio.

Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito ja SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisy aikuisille.

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriisille potilaille vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin.

Iän mukaiset lääke­muodot, ks. kohta 4.2.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Dabigatran etexilate Orion -kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatriisille potilaille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina. Muita lääke­muotoja tulee käyttää dabigatraanieteksiläatin antamiseen alle 12-vuotiaille lapsille, joilla on vaikeuksia niellä kapseleita kokonaisina.

Lääke­muodosta toiseen siirryttäessä lääkärin määräämää annosta voi olla tarpeen muuttaa. Lapselle tulee määrätä asianmukaisen lääke­muodon annostaulukossa mainittu, lapsen painoon ja ikään perustuva annos.

## Laskimotromboemboolian primaaripreventio ortopedisessa kirurgiassa

Suosittelut dabigatraanieteksilääkännokset ja hoidon kesto laskimotromboemboolian primaaripreventiossa ortopedisessa kirurgiassa on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1: Annossuositukset ja hoidon kesto laskimotromboemboolian primaaripreventiossa ortopedisessa kirurgiassa**

	<b>Hoidon aloitus leikkauksen päivänä 1–4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä</b>	<b>Ylläpito­hoidon aloitus, ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä</b>	<b>Ylläpito­hoidon kesto</b>
Elektiivisen polven tekonivelleikkauksen jälkeen	yksi 110 mg:n dabigatraanieteksilääkännokseksi	220 mg dabigatraanieteksilääkännokseksi eli kaksi 110 mg:n kapseliksi kerran vuorokaudessa	10 vrk
Elektiivisen lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen			28–35 vrk
<b><u>Annoksen pienentämistä suositellaan</u></b>			
Potilaat, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min)	yksi 75 mg:n dabigatraanieteksilääkännokseksi	150 mg dabigatraanieteksilääkännokseksi eli kaksi 75 mg:n kapseliksi kerran vuorokaudessa	10 vrk (polven tekonivelleikkauksen) tai 28–35 vrk (lonkan tekonivelleikkauksen)
Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia*, amiodaronia tai kinidiiniä			
75-vuotiaat tai sitä vanhemmat potilaat			

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

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

### Munuaisten toiminnan arviointi ennen dabigatraanieteksilääkännohdion aloittamista ja sen aikana:

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

- Munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma ennen dabigatraanieteksilääkännohdion aloittamista, jotta vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) voidaan jättää hoidon ulkopuolelle (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).
- Munuaisten toiminta pitää myös arvioida, kun epäillään että munuaisten toiminta voi heiketä hoidon aikana (kuten hypovolemia, kuivuminen, ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

Menetelmä, jota käytetään arvioimaan munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistuma ml/min), on Cockcroft–Gaultin menetelmä.

### Unohtunut annos

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

Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

### Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

Dabigatraanieteksilaattihoitoa ei pidä lopettaa ilman lääkärin määräystä. Potilaita on kehotettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriinsä, jos heille kehittyy maha-suolikanavan oireita, kuten dyspepsiaa (ks. kohta 4.8).

### Hoidon vaihtaminen

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin: Parenteraalinen antikoagulaatiohoito on suositeltavaa aloittaa vasta, kun viimeisestä dabigatraanieteksilaattiannoksesta on kulunut 24 tuntia (ks. kohta 4.5).

Parenteraalisen antikoagulaatiohoidon vaihtaminen dabigatraanieteksilaattihoitoon: Parenteraalinen antikoagulaatiohoito pitää lopettaa ja dabigatraanieteksilaattihoito aloittaa 0–2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava suunniteltu annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon lopettamisen yhteydessä (esim. laskimoon annettava fraktioimaton hepariini) (ks. kohta 4.5).

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

*Dabigatraanieteksilaatin käyttö yhdessä heikkojen ja keskivahvojen P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien kuten amiodaronin, kinidiinin tai verapamiilin kanssa*

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

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

#### *Iäkkäät*

Iäkkäille potilaille (> 75-vuotiaille) suositellaan annoksen pienentämistä (ks. taulukko 1 yllä ja kohdat 4.4 ja 5.1).

#### *Paino*

Kliinistä kokemusta suositellulla annoksella potilaille, 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).

## Pediatriset potilaat

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

### **Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille)**

### **Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito ja SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisy aikuisille (SLT/KE)**

Suosittelut dabigatraanieteksiläattiansiannot käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille, SLT ja KE on esitetty taulukossa 2.

### **Taulukko 2: Annossuositukset käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille, SLT ja KE**

	<b>Annossuositus</b>
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille)	300 mg/vrk eli yksi 150 mg:n dabigatraanieteksiläattikapseli kahdesti vuorokaudessa
Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito ja SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisy aikuisille (SLT/KE)	300 mg/vrk eli yksi 150 mg:n dabigatraanieteksiläattikapseli kahdesti vuorokaudessa, kun potilasta on ensin hoidettu parenteraalisella antikoagulantilla vähintään viisi päivää
<b><i><u>Annoksen pienentämistä suositellaan</u></i></b>	
80-vuotiaat tai sitä vanhemmat potilaat Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia	Vuorokausiansiannon on 220 mg eli yksi 110 mg:n dabigatraanieteksiläattikapseli kahdesti vuorokaudessa
<b><i><u>Annoksen pienentämistä on harkittava</u></i></b>	
75–80-vuotiaat potilaat Potilaat, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) Potilaat, joilla on gastriitti, esofagiitti tai ruokatorven refluksitauti Muut potilaat, joilla on suurentunut verenvuotoriski	Dabigatraanieteksiläatin vuorokausiansiannon 300 mg tai 220 mg pitää valita yksilöllisen tromboemboliariskin tai verenvuotoriskin arvioinnin perusteella

Suositus ottaa dabigatraanieteksiläattia 220 mg/vrk eli yksi 110 mg:n kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa SLT/KE:n hoidossa perustuu farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin analyysiin,

eikä sitä ole tutkittu tässä kliinisessä asetelmassa. Katso lisätietoja alhaalla sekä kohdissa 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2.

Jos dabigatraanieteksilääkitykseen liittyy siedettävyysoongelmia, potilasta on neuvottava ottamaan heti yhteys hoitavaan lääkäriin, jotta eteisvärinästä liittyvien aivohalvauksen ja systeemisten embolioiden ehkäisyyn tai SLT/KE:n hoitoon voitaisiin aloittaa jokin sopivampi vaihtoehtoinen hoito.

#### Munuaisten toiminnan arviointi ennen dabigatraanieteksilääkityksen aloittamista ja sen aikana

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

- Munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma ennen dabigatraanieteksilääkityksen aloittamista, jotta vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) voidaan jättää hoidon ulkopuolelle (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).
- Munuaisten toiminta pitää myös arvioida, kun epäillään että munuaisten toiminta voi heiketä hoidon aikana (kuten hypovolemia, kuivuminen, ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

Lisävaatimukset potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja yli 75-vuotiaille potilaille:

- Dabigatraanieteksilääkityksen aikana munuaisten toiminta pitää arvioida vähintään kerran vuodessa tai tarvittaessa useammin tietyissä kliinisissä tilanteissa, kun epäillään että munuaisten toiminta voi heiketä tai huonontua (kuten hypovolemia, kuivuminen, ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

Menetelmä, jota käytetään arvioimaan munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistuma ml/min), on Cockcroft–Gaultin menetelmä.

#### Hoidon kesto

Dabigatraanieteksilääkityksen kesto käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille, SLT ja KE on esitetty taulukossa 3.

**Taulukko 3: Hoidon kesto käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille, SLT/KE**

<b>Käyttöaihe</b>	<b>Hoidon kesto</b>
Aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille	Hoito on pitkäaikainen.
SLT/KE	Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti, kun hoidon hyötyjen suhde verenvuotoriskiin on arvioitu huolellisesti (ks. kohta 4.4).  Lyhytkestoisen hoidon (vähintään 3 kuukautta) perusteita ovat ohimenevät riskitekijät (esim. äskettäinen leikkaus, vamma, liikkumattomuus). Pitkäaikaisen hoidon perusteita ovat pysyvät riskitekijät tai idiopaattinen SLT tai KE.

#### Unohtunut annos

Unohtunut dabigatraanieteksilääkitys voidaan ottaa, jos seuraavaan annokseen on vielä vähintään 6 tuntia. Jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia, unohtunut annos on jätettävä väliin.

Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

### Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

Dabigatraanieteksilaattihoitoa ei pidä lopettaa ilman lääkärin määräystä. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriinsä, jos heille kehittyy maha-suolikanavan oireita, kuten dyspepsiaa (ks. kohta 4.8).

### Hoidon vaihtaminen

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin: Parenteraalinen antikoagulaatiohoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisestä dabigatraanieteksilaattiannoksesta on kulunut 12 tuntia (ks. kohta 4.5).

Parenteraalisen antikoagulaatiohoidon vaihtaminen dabigatraanieteksilaattihoitoon: Parenteraalinen antikoagulaatiohoito pitää lopettaa ja dabigatraanieteksilaattihoito aloittaa 0–2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava suunniteltu annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon lopettamisen yhteydessä (esim. laskimoon annettava fraktioimaton hepariini) (ks. kohta 4.5).

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoidon:

K-vitamiiniantagonistihoidon aloittaminen tulee mukauttaa kreatiniinipuhdistumaan seuraavasti:

- Kreatiniinipuhdistuma  $\geq 50$  ml/min, K-vitamiiniantagonisti aloitetaan 3 päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista.
- Kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$  ml,  $< 50$  ml/min, K-vitamiiniantagonisti aloitetaan 2 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  $< 2,0$ .

### Rytminsiirto (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille)

Dabigatraanieteksilaattihoitoa voidaan jatkaa rytminsiirron aikana.

### Katetriablaatio eteisvärinään (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille)

Tietoja ei ole saatavilla dabigatraanieteksilaattihoidosta annoksella 110 mg kahdesti vuorokaudessa.

### Perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) ja stenttaus (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille)

Potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joille tehdään PCI ja stenttaus, voidaan antaa dabigatraanieteksilaattihoitoa yhdessä trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkkeiden kanssa hemostaasin saavuttamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).

### Erityisryhmät

#### Iäkkäät

Annoksen muuttaminen tälle potilasryhmälle, ks. taulukko 2 yllä.

#### Potilaat, joilla on verenvuotoriski

Suurentuneen verenvuotoriskin potilaat (ks. kohdat 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2) tarvitsevat tarkkaa kliinistä seurantaa (verenvuodon tai anemian merkkien varalta).

Annosta muutetaan lääkärin harkinnan mukaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. taulukko 2 yllä). Hyytymistutkimukset (ks. kohta 4.4) saattavat auttaa tunnistamaan potilaat, joilla verenvuotoriski on suurentunut liiallisen dabigatraanialtistuksen vuoksi. Jos dabigatraanialtistuksen havaitaan olevan liiallista suuren vuotoriskin potilaalla, pienennetty annossuositus on 220 mg eli yksi 110 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa. Jos kliinisesti merkittävää verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä.

Jos potilaalla on gastriitti, esofagiitti tai ruokatorven refluksitauti, voidaan harkita annoksen pienentämistä, sillä merkittävän ruoansulatuskanavan verenvuodon riski on kohonnut (ks. taulukko 2 yllä ja kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min). Potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min), suositeltu annos on myös 300 mg eli yksi 150 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa. Kuitenkin potilaille, joilla on suuri vuotoriski, tulisi harkita annoksen pienentämistä 220 mg:aan eli yksi 110 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Tarkkaa kliinistä seurantaa suositellaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

#### *Dabigatraanieteksilaatin käyttö yhdessä heikkojen ja keskivahvojen P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien kuten amiodaronin, kinidiinin tai verapamiilin kanssa*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen käytettäessä samanaikaisesti amiodaronin tai kinidiinin kanssa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Annoksen pienentämistä suositellaan potilaille, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia (ks. taulukko 2 yllä ja kohdat 4.4, ja 4.5). Dabigatraanieteksilaatti pitää tällöin ottaa samanaikaisesti verapamiilin kanssa.

#### *Paino*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2), mutta alle 50 kg painavien potilaiden kohdalla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa (ks. kohta 4.4).

#### *Sukupuoli*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää dabigatraanieteksilaattia pediatrien potilaiden hoitoon käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä.

#### **Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisille potilaille**

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

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

Dabigatraanieteksilaattikapselien suositusannos perustuu potilaan painoon ja ikään taulukossa 4 esitetyn mukaisesti. Annosta pitää mukauttaa painon ja iän mukaan hoidon jatkuessa.

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

**Taulukko 4: Dabigatraanieteksilaatin kerta-annos ja kokonaisvuorokausiannos milligrammoina (mg) potilaan painon (kg) ja iän (vuosina) mukaan**

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

Dabigatraanieteksilaatin käyttö on vasta-aiheista pediatrialle potilaille, joiden eGFR-arvo on < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ks. kohta 4.3).

Potilaita, joiden eGFR-arvo on  $\geq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pitää hoitaa taulukon 4 mukaisilla annoksilla.

Hoidon aikana munuaistoiminta pitää arvioida tietyissä kliinisissä tilanteissa, kun epäillään munuaistoiminnan alentuneen tai heikentyneen (kuten hypovolemia, kuivuminen, ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

#### Hoidon kesto

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

#### Unohtunut annos

Unohtunut dabigatraanieteksilaattiannos voidaan ottaa, jos seuraavaan annokseen on vielä vähintään 6 tuntia. Jos seuraavaan annokseen 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 ilman lääkärin määräystä. Potilaita tai heitä hoitavia henkilöitä on kehotettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos potilaalle kehittyi mahasuolikanavan oireita, kuten dyspepsiaa (ks. kohta 4.8).

### Hoidon vaihtaminen

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin:  
Parenteraalinen antikoagulaatiohoito on suositeltavaa aloittaa vasta, kun viimeisestä dabigatraanieteksilaattiannoksesta on kulunut 12 tuntia (ks. kohta 4.5).

Parenteraalisen antikoagulaatiohoidon vaihtaminen dabigatraanieteksilaattihoitoon:  
Parenteraalinen antikoagulaatiohoito pitää lopettaa ja dabigatraanieteksilaattihoito aloittaa 0–2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava suunniteltu annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon lopettamisen yhteydessä (esim. laskimoon annettava fraktioimaton hepariini) (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. Kapselit pitää niellä kokonaisena vesilasillisen kera, jotta niiden kulkeutuminen mahaan helpottuu.

Potilaita pitää neuvoa, että kapselia ei saa avata, koska avaaminen voi lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohdat 5.2 ja 6.6).

### **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 m<sup>2</sup> 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.
- minkä tahansa antikoagulantin samanaikainen käyttö, esimerkiksi fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini (enoksapariini, daltepariini jne.), hepariinijohdannaiset (fondaparinuksi jne.), suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne.), paitsi erityistilanteissa. Näitä tilanteita ovat antikoagulaatiohoidon vaihtaminen (ks. kohta 4.2), fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri 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 ja glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksinen yhdistelmä (ks. kohta 4.5)
- antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä (ks. kohta 5.1).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Verenvuotoriski

Dabigatraanieteknologiaan 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.

Aikuispotilaille henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä spesifinen vastalääke idarusitsumabi. Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriisilla potilailla. Dabigatraani poistuu hemodialyysissä. Aikuispotilaille muita mahdollisia vaihtoehtoja ovat tuore kokoveri tai jääplasma, hyytymistekijäkonsentraatit (aktivoidut tai ei-aktivoidut), rekombinantti hyytymistekijä VIIa tai verihiihtaleet (ks. myös kohta 4.9).

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

##### Riskitekijät

Taulukossa 5 on yhteenveto tekijöistä, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

#### Taulukko 5: Tekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä

	Riskitekijät
Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	Ikä $\geq$ 75 vuotta
Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	<p><u>Merkittävät tekijät:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta aikuispotilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min)</li> <li>• Voimakkaat P-gp:n estäjät (ks. kohdat 4.3 ja 4.5)</li> <li>• Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori, ks. kohta 4.5)</li> </ul> <p><u>Toissijaiset tekijät:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pieni ruumiinpaino (&lt; 50 kg) aikuispotilailla</li> </ul>
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli</li> <li>• tulehduskipulääkkeet</li> <li>• SSRI-lääkkeet tai SNRI-lääkkeet</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia</li> </ul>
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt</li> <li>• Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt</li> <li>• Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma</li> <li>• Bakterienendokardiitti</li> <li>• Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti</li> </ul>

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

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

#### Varotoimet ja verenvuotoriskin hallinta

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta, ks. myös kohta 4.9.

#### *Hyöty-riskiarviointi*

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

Pediatriisista 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 useampia riskitekijöitä (ks. taulukko 3 yllä). Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun dabigatraanieteksiläattia annetaan samanaikaisesti verapamiilin, amiodaronin, kinidiinin tai klaritromysiinin (P-gp:n estäjä) kanssa, erityisesti verenvuodon esiintyessä ja etenkin potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.5).

Tarkkaa seuranta verenvuodon merkkien varalta suositellaan, jos potilas saa samanaikaisesti NSAID-lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

#### *Dabigatraanieteksiläatthoidon lopettaminen*

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

Jos vakavia verenvuotoja ilmenee, hoito pitää keskeyttää ja verenvuodon alkuperä tutkia, ja spesifisen vastalääkkeen (idarusitumabi) käyttöä voidaan harkita aikuispotilaille. Idarusitumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriisilla potilailla. Dabigatraani poistuu hemodialyysissä.

#### *Protonipumpun estäjien käyttö*

Protonipumpun estäjähoitoa (PPI) voidaan harkita ruoansulatuskanavan verenvuodon ehkäisemiseksi. Pediatriisilla potilailla on otettava huomioon protonipumpun estäjiä koskevat paikalliset tuoteinformaatio-ohjeistukset.

### *Hyytymisarvojen laboratoriomääritykset*

Vaikka tämä lääkevalmiste ei yleensä vaadi rutiininomaista antikoagulaatiohoidon seurantaan, dabigatraanin hoidon antikoagulaatiovasteen mittaaminen saattaa auttaa havaitsemaan liian suuren dabigatraaniantistuksen, jos potilaalla on muita riskitekijöitä.

Laimennettu trombiiniaika- (dTT), ekariini-aktivoitu hyytymisaika- (ECT) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaikatesti (APTT) voivat antaa hyödyllistä tietoa, mutta tuloksia on tulkittava varoen testien välisen vaihtelun takia (ks. kohta 5.1).

INR-testi (international normalised ratio) on epäluotettava dabigatraanieteksilääkettä käyttävillä potilailla ja vääriä positiivisia INR-arvojen kohoamisia on raportoitu. Siksi INR-testejä ei pidä tehdä.

Taulukko 6 osoittaa hyytymiskokeiden jäännöspitoisuuksilla aikuispotilaille mitatut raja-arvot, jotka saattavat liittyä lisääntyneeseen vuotoriskiin. Pediatrien potilaiden vastaavia raja-arvoja ei tunneta (ks. kohta 5.1).

#### **Taulukko 6: Hyytymiskokeiden jäännöspitoisuuksilla aikuispotilaille mitatut raja-arvot, jotka saattavat liittyä lisääntyneeseen vuotoriskiin**

Testi (jäännöspitoisuus)	Käyttöaihe	
	Laskimotromboemboolian primaaripreventio ortopedisessä kirurgiassa	Aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille ja SLT/KE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	Ei tietoa	> 3
APTT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	> 1,3	> 2
INR	Ei pidä käyttää	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 dabigatraanieteksilääkettä käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatraanieteksilääkähoidon tauottamista.

Dabigatraanieteksilääkettä voidaan jatkaa rytminsiirron aikana. Tietoja ei ole saatavilla dabigatraanieteksilääkähoidosta annoksella 110 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille, joille tehdään katetriablaatio eteisvärinän vuoksi (ks. kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava ja hyytymisarvoja on aiheellista seurata, kun hoito tauotetaan toimenpidettä varten. Dabigatraanin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintapotilaille (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

Dabigatraanieteksilääkitys on tilapäisesti tauotettava. Kun antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, dabigatraanieteksilääkitykselle on käytettävissä spesifinen vastalääke (idarusitsumabi) aikuispotilaille. Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriassa. Dabigatraani poistuu hemodialyysissä.

Dabigatraanihoidon kumoaminen altistaa potilaan perussairaudesta johtuvalle tromboosiriskille. Dabigatraanieteksilääkitys voidaan aloittaa uudelleen 24 tuntia idarusitsumabin antamisen jälkeen, jos potilaan kliininen tila on vakaa ja riittävä hemostaasi on saavutettu.

### Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

Dabigatraanieteksilääkitys on tilapäisesti tauotettava. Mikäli mahdollista, leikkausta/toimenpidettä viivytetään siihen saakka, kunnes viimeisestä annoksesta on kulunut vähintään 12 tuntia. Jos leikkausta ei voida viivyttää, verenvuotoriski saattaa suurentua. Verenvuotoriskiä ja toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava keskenään.

### Elektiiviset leikkaukset

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

Taulukossa 7 on yhteenveto hoidon tauottamisperiaatteista ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilaille.

#### **Taulukko 7: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilaille**

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma, ml/min)	Arvioitu puoliintumisaika (tuntia)	Dabigatraanieteksilääkitys 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 ennen (> 48 tuntia)

Taulukossa 8 on yhteenveto hoidon tauottamisperiaatteista ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatriassa potilailla.

#### **Taulukko 8: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatriassa potilailla**

Munuaistoiminta (eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ).	Dabigatraanin 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 epiduraalihematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen dabigatraanieteksilääkitys voidaan antaa vasta vähintään 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Näitä potilaita on seurattava säännöllisesti spinaali- tai epiduraalihematooman neurologisten merkkien ja oireiden varalta.

### Postoperatiivinen vaihe

Dabigatraanieteksilääkitystä tulee jatkaa tai se tulee aloittaa 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 5 ja kohdat 4.4 ja 5.1).

### Potilaat, joilla on korkea leikkauskuolleisuusriski ja sisäisiä riskitekijöitä tromboembolisille tapahtumille

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

### Lonkkamurtumaleikkaus

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

### Maksan vajaatoiminta

Potilaita, joiden maksaentsyymit olivat kohonneet yli kaksinkertaisiksi verrattuna normaaliin ylärajaan, ei otettu mukaan tärkeimpiin kliinisiin tutkimuksiin. Tästä potilasryhmästä ei ole hoitokokemusta, joten dabigatraanieteksilääkityksen 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 indusoijien kanssa

Samanaikainen käyttö P-gp:n indusoijan kanssa pienentää todennäköisesti dabigatraanin pitoisuutta plasmassa ja sitä pitää välttää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

### Potilaat, joilla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

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

### Sydäninfarkti

Faasin III RELY-tutkimuksessa (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille, ks. kohta 5.1) sydäninfarktien kokonaisilmaantuvuus oli ryhmässä dabigatraanieteksilääkitys 110 mg kahdesti vuorokaudessa 0,82 %, ryhmässä dabigatraanieteksilääkitys 150 mg kahdesti vuorokaudessa 0,81 % ja varfariiniryhmässä 0,64 %/vuosi. Suhteellinen riski oli dabigatraaniryhmissä 29 % ja 27 % suurempi kuin varfariiniryhmässä. Hoitomuodosta riippumatta sydäninfarktin absoluuttinen riski oli suurin seuraavissa alaryhmissä (suhteellinen riski oli samaa luokkaa): aiempi sydäninfarkti, ikä  $\geq 65$  vuotta ja

joko diabetes tai sepelvaltimotauti, LVEF < 40 % ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Suurempi sydäninfarktin riski todettiin myös potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti ASAa ja klopidogreeliä tai pelkkää klopidogreeliä.

Kolmessa aktiivikontrolloidussa faasin III SLT/KE-tutkimuksessa sydäninfarkteja ilmoitettiin enemmän dabigatraanieteksiläisiä saaneilla potilailla kuin varfariinia saaneilla: 0,4 % vs. 0,2 % lyhytaikaisissa RE-COVER- ja RE-COVER II-tutkimuksissa ja 0,8 % vs. 0,1 % pitkäaikaisessa REMEDY-tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa suurenema oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,022).

RE-SONATE-tutkimuksessa, jossa dabigatraanieteksiläisiä verrattiin lumelääkkeeseen, sydäninfarktien määrä oli 0,1 % dabigatraanieteksiläisiä saaneilla potilailla ja 0,2 % lumelääkettä saaneilla.

#### Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä (SLT/KE, pediatriinen laskimotromboembolia)

Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu SLT/KE:n hoidossa potilaille, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä. Tehosta ja turvallisuudesta pediatriisilla potilailla, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä, on vain vähän tietoja.

#### Pediatriiset potilaat

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

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Transportteriyhteisvaikutukset

Dabigatraanieteksiläisi on effluksitransportteri P-gp:n substraatti. P-gp:n estäjien (ks. taulukko 9) 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 9: Transportteriyhteisvaikutukset**

<i>P-gp:n estäjät</i>	
<i>Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)</i>	
Ketokonatsoli	Ketokonatsoli suurensi dabigatraanin AUC <sub>0-∞</sub> -arvon 2,38-kertaiseksi ja C <sub>max</sub> -arvon 2,35-kertaiseksi suun kautta otetun 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 2,53-kertaiseksi ja 2,49-kertaiseksi toistuvan, kerran vuorokaudessa otetun 400 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen.
Dronedaroni	Kun dabigatraanieteksiläisiä ja dronedaronia annettiin samanaikaisesti, dabigatraanin AUC <sub>0-∞</sub> -arvo kasvoi noin 2,4-kertaiseksi ja C <sub>max</sub> -arvo noin 2,3-kertaiseksi toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun

	400 mg:n dronedaroniannoksen jälkeen ja vastaavasti noin 2,1-kertaiseksi ja 1,9-kertaiseksi 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen.
Itrakonatsoli, siklosporiini	<i>In vitro</i> -tulosten perusteella voidaan odottaa samanlaisia vaikutuksia kuin ketokonatsolilla.
Glekapreviiri/ pibrentasviiri	Dabigatraanieteksilaatin ja P-gp:n estäjien glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksen yhdistelmän samanaikaisen käytön on osoitettu lisäävåndabigatraanialtistusta, ja se voi suurentaa verenvuotoriskiä.
<i>Samanaikaista käyttöä ei suositella</i>	
Takrolimuusi	Takrolimuusin P-gp:tä estävä vaikutus <i>in vitro</i> on todettu olevan samantasoinen kuin itrakonatsolin ja siklosporiinin. Dabigatraanieteksilaattia ei ole kliinisesti tutkittu yhdessä takrolimuusin kanssa. Rajoitetut 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 voimakkaammilla P-gp:n estäjillä.
<i>Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti (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 kasvoivat, mutta muutoksen suuruus vaihteli verapamiilin annostelun ajankohdasta sekä verapamiilin antomuodosta riippuen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).  Suurin dabigatraanialtistuksen kasvu havaittiin annettaessa ensimmäinen annos välittömästi vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia tunti ennen dabigatraanieteksilaatin ottoa ( $C_{max}$ kasvoi noin 2,8-kertaiseksi ja AUC noin 2,5-kertaiseksi). Vaikutus väheni asteittain annettaessa hitaasti vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia ( $C_{max}$ kasvoi noin 1,9-kertaiseksi ja AUC noin 1,7-kertaiseksi) tai annettaessa useampia annoksia verapamiilia ( $C_{max}$ kasvoi noin 1,6-kertaiseksi ja AUC noin 1,5-kertaiseksi).  Kun verapamiilia annettiin 2 tuntia dabigatraanieteksilaatin jälkeen, ei havaittu merkittävää yhteisvaikutusta ( $C_{max}$ lisääntyi 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 kasvoi noin 1,6-kertaiseksi ja $C_{max}$ noin 1,5-kertaiseksi. Amiodaronin pitkä puoliintumisaika huomioon ottaen yhteisvaikutuksen mahdollisuus saattaa kestää viikkoja amiodaronin 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. Dabigatraanin AUC <sub>τ,ss</sub> kasvoi 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 kasvoi noin 1,19-kertaiseksi ja $C_{max}$ noin 1,15-kertaiseksi.
Tikagrelori	Kun kerta-annos 75 mg dabigatraanieteksilaattia annettiin samanaikaisesti 180 mg:n suuruisen tikagrelorin latausannoksen kanssa, dabigatraanin AUC kasvoi 1,73-kertaiseksi ja $C_{max}$ 1,95-kertaiseksi. Toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 90 mg:n tikagreloriannoksen jälkeen



	<p>dabigatraanialtistus kasvoi <math>C_{max}</math>-arvon osalta 1,56-kertaiseksi ja AUC:n osalta 1,46-kertaiseksi.</p> <p>Annettaessa samanaikaisesti tikagrelorin 180 mg:n latausannos ja 110 mg dabigatraanieteksilaattia, vakaan tilan dabigatraanin <math>AUC_{\tau,ss}</math> kasvoi 1,49-kertaiseksi ja <math>C_{max,ss}</math> 1,65-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon. Kun tikagrelorin 180 mg:n latausannos annettiin 2 tuntia 110 mg dabigatraanieteksilaatin jälkeen, vakaan tilan dabigatraanin <math>AUC_{\tau,ss}</math> kasvoi vain 1,27-kertaiseksi ja <math>C_{max,ss}</math> vain 1,23-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon. Tätä porrastettua antoa suositellaan, kun tikagrelorihoito aloitetaan latausannoksella.</p> <p>Annettaessa samanaikaisesti 90 mg tikagreloria kahdesti vuorokaudessa (ylläpitoannos) ja 110 mg dabigatraanieteksilaattia, vakioitu dabigatraanin <math>AUC_{\tau,ss}</math> kasvoi 1,26-kertaiseksi ja <math>C_{max,ss}</math> 1,29-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon.</p>
Posakonatsoli	Myös posakonatsoli estää P-gp:tä jossain määrin, mutta sitä ei ole kliinisesti tutkittu. Dabigatraanieteksilaatin ja posakonatsolin yhtäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
<u><i>P-gp:n indusoijat</i></u>	
<i>Samanaikaista käyttöä tulee välttää</i>	
Esim. rifampisiini, mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamatsepiini tai fenytoiini	Samanaikainen käyttö todennäköisesti pienentää dabigatraanipitoisuuksia. Koeolosuhteissa annetun indusoijan rifampisiinin anto etukäteen 600 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan alensi dabigatraanin huippupitoisuutta 65,5 % ja kokonaisaltistusta 67 %. Indusoiva vaikutus väheni ja dabigatraanialtistus oli lähellä referenssiä seitsemäntenä päivänä rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen. Hyötyosuuden kasvua ei enää havaittu seuraavan 7 päivän aikana.
<u><i>Proteaasimestäjät, kuten ritonaviiri</i></u>	
<i>Samanaikaista käyttöä ei suositella</i>	
Esim. ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaasimestäjien kanssa	Nämä vaikuttavat P-gp:n toimintaan (joko inhiboivat tai indusoivat). Niitä ei ole tutkittu ja siksi niiden samanaikaista käyttöä dabigatraanieteksilaatin kanssa ei suositella.
<u><i>P-gp:n substraatti</i></u>	
Digoksiini	Annettaessa dabigatraanieteksilaattia samanaikaisesti digoksiinin kanssa tutkimuksessa, jossa oli mukana 24 tervettä henkilöä, ei havaittu muutoksia digoksiinialtistuksessa eikä kliinisesti merkittäviä muutoksia dabigatraanialtistuksessa.

#### Antikoagulantit ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet

Seuraavista hoidoista, jotka voivat suurentaa verenvuotoriskiä, ei ole tai on vain vähän kokemusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti dabigatraanieteksilaatin kanssa: antikoagulantit kuten fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini ja hepariinijohdannaiset (fondaparinuuksi, 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).

Faasin III RE-LY-tutkimuksesta (ks. kohta 5.1) saatu tieto osoitti, että samanaikainen muun oraalisen tai parenteraalisen antikoagulantin käyttö lisää merkittävien verenvuotojen määrää sekä dabigatraanieteksilatilla että varfariinilla noin 2,5-kertaiseksi, useimmiten tilanteissa, joissa antikoagulantti vaihdetaan toiseen (ks. kohta 4.3). Sen lisäksi verihutaleiden toimintaan vaikuttavien valmisteiden kuten ASAn tai klopidogreelin samanaikainen käyttö noin kaksinkertaisti merkittävien verenvuotojen määrän sekä dabigatraanieteksilatilla että varfariinilla (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 10: Yhteisvaikutukset antikoagulanttien ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Tulehduskipulääkkeet	On osoitettu, että lyhytaikaiseen kivunlievitykseen käytettävä NSAID-hoito yhdessä dabigatraanieteksilatilla kanssa ei lisää verenvuotoriskiä. RE-LY-tutkimuksessa pitkäaikainen NSAID-hoito lisäsi verenvuotoriskiä noin 50 % sekä dabigatraanieteksilatilla että varfariinin käytön yhteydessä.
Klopidogreeli	Nuorilla terveillä vapaaehtoisilla miehillä dabigatraanieteksilatilla ja klopidogreelin samanaikainen käyttö ei pidentänyt kapillaarista vuotoaikaa pelkkään klopidogreelihoitoon verrattuna. Dabigatraanin $AUC_{t,ss}$ - ja $C_{max,ss}$ -arvot, dabigatraanin vaikutusta mittaavat hyytymistutkimukset ja klopidogreelin vaikutusta mittaava trombosyyttiaggregaation esto pysyivät myös pääosin ennallaan verrattaessa yhdistelmähoitoa monoterapioihin. Klopidogreelin 300 mg:n tai 600 mg:n latausannoksella dabigatraanin $AUC_{t,ss}$ - ja $C_{max,ss}$ -arvot suurenevät noin 30–40 % (ks. kohta 4.4).
ASA	ASAn ja kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 150 mg:n dabigatraanieteksilatilla samanaikainen käyttö saattaa suurentaa minkä tahansa verenvuodon riskiä 12 prosentista 18 prosenttiin ASA-annoksen ollessa 81 mg, ja 24 prosenttiin ASA-annoksen ollessa 325 mg (ks. kohta 4.4).
Pienimolekyyliset hepariinit	Pienimolekyylisten hepariinien, kuten enoksapariinin, käyttöä yhdessä dabigatraanieteksilatilla 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 dabigatraanieteksilatilla annon jälkeen (220 mg:n kerta-annos). Hyytymistekijä Xa:han/IIa:han kohdistuvan vaikutuksen havaittiin olevan voimakkaampi silloin, kun dabigatraanieteksilatilla annettiin edeltävän enoksapariinihoidon jälkeen, kuin pelkkää dabigatraanieteksilatilla hoitoa käytettäessä. Tämän katsotaan johtuvan enoksapariinihoidon vaikutuksen jatkumisesta hoidon päätyttyäkin, eikä sitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Edeltävä enoksapariinihoito ei muuttanut merkitsevästi muiden dabigatraaniin liittyvien hyytymistutkimusten tuloksia.

#### Muut yhteisvaikutukset

### Taulukko 11: Muut yhteisvaikutukset

<i>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)</i>	
SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet	RE-LY-tutkimuksessa SSRI-lääkkeet ja SNRI-lääkkeet lisäsivät verenvuotoriskiä kaikissa hoitoryhmissä.

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

#### Dabigatranieteksiläatin ja dabigatranin metaboliseen profiiliin liittyvät yhteisvaikutukset

Dabigatranieteksiläatti ja dabigatranin eivät metaboloitu sytokromi P450 -järjestelmän kautta, eikä niillä ole vaikutusta ihmisen sytokromi P450 -entsyymeihin *in vitro*. Siksi dabigatranin käytön yhteydessä ei ole odotettavissa tähän liittyviä lääkeyhteisvaikutuksia.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää välttää raskaaksi tulemistä Dabigatran etexilate Orion -hoidon aikana.

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja dabigatranin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

Dabigatran etexilate Orion -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

#### Imetys

Dabigatranin vaikutuksesta vastasyntyneisiin rintaruokinnan aikana ei ole kliinisiä tietoja. Rintaruokinta on lopetettava Dabigatran etexilate Orion -hoidon ajaksi.

#### Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

Eläintutkimuksissa havaittiin vaikutus naaraiden hedelmällisyyteen: implantaatioiden määrä pieneni ja implantaatiota edeltävä alkiokuolleisuus suureni annostasolla 70 mg/kg (5-kertainen plasman dabigatranialtistus potilaisiin verrattuna). Muita naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu. Urosten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ollut. Rotilla ja kaniineilla havaittiin sikiöiden painon pienenemistä, alkioiden/sikiöiden elinkelpoisuuden heikkenemistä ja sikiöiden epämuodostumien lisääntymistä emolle toksisilla annoksilla (5–10-kertainen plasman dabigatranialtistus potilaisiin verrattuna). Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin sikiökuolleisuuden suurenemista emolle toksisilla annoksilla (4-kertainen plasman dabigatranialtistus potilaisiin verrattuna).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dabigatraanieteksilaailla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutuksia esiintyi yhteensä noin 9 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa elektiivisen lonkka- tai polvileikkauksen jälkeen (enintään 42 vrk kestänyt lyhytaikaishoito), 22 %:lla eteisvärinäpotilaista, jotka käyttivät dabigatraania aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn (enintään 3 vuotta kestänyt pitkäaikaishoito), 14 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa SLT:hen/KE:hen ja 15 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa SLT:n/KE:n ehkäisyyn.

Yleisimmin raportoidut tapahtumat ovat verenvuodot, joita ilmenee keskimäärin 14 %:lla potilaista, jotka saavat lyhytaikaista hoitoa elektiivisen lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen, 16,6 %:lla eteisvärinäpotilaista, jotka saavat pitkäaikaista hoitoa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn, ja 14,4 %:lla aikuispotilaista, jotka saivat hoitoa SLT:hen/KE:hen. Lisäksi verenvuotoa esiintyi 19,4 %:lla potilaista syvien laskimotukosten/keuhkoembolioiden ehkäisy tutkimuksessa (RE-MEDY) (aikuispotilaat) ja 10,5 %:lla potilaista syvien laskimotukosten/keuhkoembolioiden ehkäisy tutkimuksessa (RE-SONATE) (aikuispotilaat).

Näiden kolmen käyttöaiheen potilaspopulaatiot eivät ole verrattavissa keskenään ja verenvuototapahtumat jakautuvat useisiin elinjärjestelmäluokkiin, joten merkittävistä verenvuodoista ja kaikista verenvuodoista esitetään käyttöaiheittain jaotellut yhteenvedot taulukoissa 13–17 alla.

Vaikka merkittävien tai vakavien vuotojen esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa on pieni, niitä saattaa esiintyä, ja vuotojen sijaintipaikasta riippumatta ne saattavat johtaa vammautumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

### Taulukko yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 12 esitetään haittavaikutukset, joita todettiin tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen käyttöaiheissa laskimotromboembolian primaaripreventio lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen, aivohalvauksen ja systeemisten embolioiden ehkäisy eteisvärinäpotilailla, SLT:n/KE:n hoito ja SLT:n/KE:n ehkäisy. 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	Laskimotrombo- embolioiden primaaripreventio lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy eteisvärinäpotilaille	SLT/KE:n hoito ja ehkäisy
Veri ja imukudos			
Anemia	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen

	Esiintymistiheys		
Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Laskimotrombo- embolioiden primaaripreventio lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy eteisvärinäpotilaille	SLT/KE:n hoito ja ehkäisy
Hemoglobiinin lasku	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Trombosytopenia	Harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen
Hematokriitin lasku	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Neutropenia	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Agranulosytoosi	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ihottuma	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kutina	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Angioedeema	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Urtikaria	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Keuhkoputkien supistuminen	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Hermosto			
Kallonsisäinen verenvuoto	Harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen
Verisuonisto			
Verenpurkauma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Verenvuoto	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Haavaverenvuoto	Melko harvinainen	–	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Nenäverenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Veriyskökset	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö			
Maha-suolikanavan verenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Ripuli	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Dyspepsia	Harvinainen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Peräsuoli- verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Peräpukama- verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Maha-suolikanavan haavauma, sisältäen ruokatorven haavauman	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruokatorvi- ja mahatulehdus	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruokatorven refluksitauti	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

	Esiintymistiheys		
Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Laskimotrombo- embolioiden primaaripreventio lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy eteisvärinäpotilaille	SLT/KE:n hoito ja ehkäisy
Nielemishäiriö	Harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen
Maksa ja sappi			
Poikkeava maksan toiminta / Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Yleinen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut ALAT	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut maksaaentsyymiarvo	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudus			
Ihoverenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Alopesia	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Hemartroosi	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet			
Urogenitaalinen verenvuoto, sisältäen verivirtsaisuuden	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Verenvuoto pistoskohdassa	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Verenvuoto katetrin kohdassa	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Verinen erite	Harvinainen	-	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Traumaattinen verenvuoto	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
Leikkausviillon verenvuoto	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen verenpurkauma	Melko harvinainen	-	-
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen	-	
Leikkauksen jälkeinen anemia	Harvinainen	-	-
Toimenpiteen jälkeinen erite	Melko harvinainen	-	-
Haavaerite	Melko harvinainen	-	-
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet			
Haavan erittäminen	Harvinainen	-	-

	Esiintymistiheys		
Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Laskimotrombo- embolioiden primaaripreventio lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy eteisvärinäpotilaille	SLT/KE:n hoito ja ehkäisy
Toimenpiteen jälkeinen dreenierite	Harvinainen	-	-

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Verenvuotoreaktiot

Dabigatraanieteksilaaatin farmakologisen vaikutustavan takia sen käyttöön voi liittyä piilevän tai ilmeisen verenvuodon riskin suurenemista missä tahansa kudoksessa tai elimessä. Merkit, oireet ja vaikeusaste (mukaan lukien kuolema) 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 dabigatraanieteksilaaattihoidon kuin K-vitamiiniantagonistien käytön yhteydessä. Riittävän klinisen seurannan lisäksi myös hemoglobiini-/hematokriittiarvon tarkistamisesta laboratoriokokein 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 sille altistavia riskitekijöitä, on ilmoitettu dabigatraanieteksilaaatin 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).

#### *Laskimotromboembotian primaaripreventio ortopedisessa kirurgiassa*

Taulukossa 13 on kuvattu haittavaikutuksena verenvuodon saaneiden potilaiden osuus (%) laskimotromboembotian estämiseksi annetun hoidon aikana kahdessa keskeisessä tutkimuksessa, annoksen mukaan.

**Taulukko 13: Haittavaikutuksena verenvuodon saaneiden potilaiden osuus (%)**

	Dabigatraani- eteksilaatti 150 mg kerran vuorokaudessa N (%)	Dabigatraani- eteksilaatti 220 mg kerran vuorokaudessa 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)

*Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä*

Taulukossa 14 esitetään verenvuototapahtumat avaintutkimuksessa, jossa arvioitiin aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyä eteisvärinäpotilailla. Merkittävät verenvuodot ja mikä tahansa verenvuoto esitetään erikseen.

**Taulukko 14: Verenvuototapahtumat tutkimuksessa, jossa arvioitiin aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyä eteisvärinäpotilailla**

	Dabigatraanietekсилаatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa	Dabigatraanietekсилаatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini
Satunnaistettuja tutkimushenkilöitä	6 015	6 076	6 022
Merkittävät verenvuodot	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Kallonsisäiset verenvuodot	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Ruoansulatuskanavan verenvuodot	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Kuolemaan johtavat verenvuodot	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Pienet verenvuodot	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Mikä tahansa verenvuoto	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Henkeä uhkaavan ja kallonsisäisen verenvuodon riski oli ryhmiin dabigatraanietekсилаatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla henkilöillä merkittävästi pienempi kuin varfariiniryhmässä ( $p < 0,05$ ). Myös kokonaisverenvuotomäärät olivat tilastollisesti merkittävästi pienemmät molemmissa dabigatraanietekсилаattiryhmissä. Merkittävien verenvuotojen riski oli ryhmään dabigatraanietekсилаatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla merkittävästi pienempi kuin varfariiniryhmässä (riskisuhde 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). Merkittävien ruoansulatuskanavan verenvuotojen riski oli ryhmään dabigatraanietekсилаatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla merkittävästi suurempi kuin varfariiniryhmässä (riskisuhde 1,48 [ $p = 0,0005$ ]). Vaikutus todettiin pääasiassa 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla.

Dabigatraanin kliininen hyöty aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä ja kallonsisäisen verenvuodon riskin pienemisessä varfariiniin verrattuna säilyy eri alaryhmissä (esim. munuaisten vajaatoiminta, ikä, samanaikainen hoito esim. verihiutaleiden tai P-gp:n toimintaa estävillä lääkevalmisteilla). Merkittävän verenvuodon riski suurenee tietyissä potilasryhmissä antikoagulaatiohoidon aikana. Dabigatraaniin liittyvä verenvuotoriskin suureneminen johtuu ruoansulatuskanavan verenvuodoista, jotka ilmenevät tyypillisesti ensimmäisten 3–6 dabigatraanietekсилаattihoitokuukauden aikana.

*Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito ja SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisy aikuisille (SLT:n ja KE:n hoito)*

Taulukossa 15 esitetään keskeisten tutkimusten (RE-COVER ja RE-COVER II) yhdistetyssä analyysissä esiintyneet verenvuototapahtumat. Tutkimukset koskivat syvien laskimotukosten ja keuhkoembolioiden hoitoa. Yhdistetyissä tutkimuksissa ensisijaisia turvallisuuden päätetapahtumia eli merkittäviä verenvuotoja, merkittäviä tai kliinisesti merkittäviä verenvuotoja ja mitä tahansa verenvuotoja oli merkittävästi vähemmän varfariiniin verrattuna (nimellinen alfa 5 %).

**Taulukko 15: Syvien laskimotukosten ja keuhkoembolioiden hoitoa koskevissa RE-COVER- ja RE-COVER II-tutkimuksissa esiintyneet verenvuototapahtumat**

	Dabigatraanietekсилаatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini	Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)



Turvallisuusanalyysiin otetut potilaat	2 456	2 462	
Merkittävät verenvuototapahtumat	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Kallonsisäiset verenvuodot	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Merkittävät maha-suolikanavan verenvuodot	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Henkeä uhkaavat verenvuodot	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Merkittävät verenvuototapahtumat/ kliinisesti merkittävät verenvuodot	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Mikä tahansa verenvuoto	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Mikä tahansa maha-suolikanavan verenvuoto	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Molempien hoitojen verenvuototapahtumat laskettiin dabigatraanieteksiläitin tai varfariinin ensimmäisestä ottokerrasta alkaen parenteraalisen hoidon päättymisen jälkeen (pelkkä oraalinen hoitajakso). Niihin lukeutuvat kaikki dabigatraanieteksiläitihoidon aikana esiintyneet verenvuototapahtumat. Varfariinihoidon aikana esiintyneistä verenvuototapahtumista mukana ovat kaikki haittavaikutukset lukuun ottamatta niitä, jotka ilmaantuivat varfariinihoidon ja parenteraalisen hoidon päällekkäisen vaiheen aikana.

Taulukossa 16 esitetään keskeisessä syvien laskimotukosten (SLT) ja keuhkoembolioiden (KE) ehkäisyä koskevassa RE-MEDY-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat. Joitakin verenvuototapahtumia (merkittävät verenvuototapahtumat, kliinisesti merkittävät verenvuodot, mikä tahansa verenvuoto) oli merkittävästi vähemmän dabigatraanieteksiläittä saavilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka saivat varfariinia (nimellinen alfa 5 %).

**Taulukko 16: Syvien laskimotukosten (SLT) ja keuhkoembolioiden (KE) ehkäisyä koskevassa RE-MEDY-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat**

	Dabigatraanieteksiläitti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini	Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)
Hoitoa saaneet potilaat	1 430	1 426	
Merkittävät verenvuototapahtumat	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Kallonsisäiset verenvuodot	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Ei laskettavissa*
Merkittävät maha-suolikanavan verenvuodot	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Ei laskettavissa*
Henkeä uhkaavat verenvuodot	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Ei laskettavissa*
Merkittävät verenvuototapahtumat/ kliinisesti merkittävät verenvuodot	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Mikä tahansa verenvuoto	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)

Mikä tahansa maha-suolikanavan verenvuoto	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)
---	------------	------------	-------------------

\*Riskisuhdetta ei voida arvioida, sillä tapahtumia ei ole ilmennyt kummassakaan kohortissa/hoidossa

Taulukossa 17 esitetään keskeisessä syvien laskimotukosten (SLT) ja keuhkoembolioiden (KE) ehkäisyä koskevassa RE-SONATE-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat. Yhdistettyjen merkittävien verenvuototapahtumien ja kliinisesti merkittävien verenvuotojen määrä sekä minkä tahansa verenvuodon määrä oli merkitsevästi pienempi lumelääkettä saavilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka saivat dabigatraanieteksilaaattia (nimellinen alfa 5 %).

**Taulukko 17: Syvien laskimotukosten (SLT) ja keuhkoembolioiden (KE) ehkäisyä koskevassa RE-SONATE-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat**

	Dabigatraanieteksilaaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lumelääke	Riskisuhde lumelääkkeeseen verrattuna (95 % luottamusväli)
Hoitoa saaneet potilaat	684	659	
Merkittävät verenvuototapahtumat	2 (0,3 %)	0	Ei laskettavissa*
Kallonsisäiset verenvuodot	0	0	Ei laskettavissa*
Merkittävät maha- suolikanavan verenvuodot	2 (0,3 %)	0	Ei laskettavissa*
Henkeä uhkaavat verenvuodot	0	0	Ei laskettavissa*
Merkittävät verenvuototapahtumat/ kliinisesti merkittävät verenvuodot	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Mikä tahansa verenvuoto	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Mikä tahansa maha-suolikanavan verenvuoto	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

\*Riskisuhdetta ei voida arvioida, sillä tapahtumia ei ole ilmennyt kummassakaan hoidossa

### Agranulosytoosi ja neutropenia

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen dabigatraanieteksilaaatin käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin agranulosytoosia ja neutropeniaa. Markkinoille tulon jälkeen haittavaikutuksia raportoidaan populaatiosta, jonka kokoa ei tunneta, joten niiden 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

Dabigatraanieteksilaaatin turvallisuutta laskimotromboembolioiden hoidossa ja uusiutumisen ehkäisyssä pediatrisille potilaille tutkittiin kahdessa faasin III tutkimuksessa (DIVERSITY ja 1160.108). Kaikkiaan 328 pediatrista potilasta sai dabigatraanieteksilaaattihoitoa. Potilaat saivat iän ja painon mukaan mukautetut dabigatraanieteksilaaattiannokset ikään sopivana lääkehoitona.

Yleisesti ottaen haittavaikutusprofiiliin odotetaan olevan samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

Haittavaikutuksia esiintyi yhteensä 26 %:lla pediatriasta potilaista, jotka saivat dabigatraanieteksiläattia laskimotromboembolioiden hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn.

Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 18 esitetään haittavaikutukset, joita todettiin laskimotromboembolioiden hoitoa ja uusiutumisen ehkäisyä koskevissa tutkimuksissa pediatriassa 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 18: Haittavaikutukset**

	Esiintymistiheys
Elinjärjestelmä/Suosittelutermi	Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriassa potilailla
<b>Veri ja imukudos</b>	
Anemia	Yleinen
Hemoglobiinin lasku	Melko harvinainen
Trombosytopenia	Yleinen
Hematokriitin lasku	Melko harvinainen
Neutropenia	Melko harvinainen
Agranulosytoosi	Tuntematon
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen
Ihottuma	Yleinen
Kutina	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
Angioedeema	Tuntematon
Urtikaria	Yleinen
Keuhkoputkien supistuminen	Tuntematon
<b>Hermosto</b>	
Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen
<b>Verisuonisto</b>	
Verenpurkauma	Yleinen
Verenvuoto	Tuntematon
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Nenäverenvuoto	Yleinen
Veriyskökset	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
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

	Esiintymistiheys
Elinjärjestelmä/Suosittelutermi	Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriassa potilailla
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 virtsatie	
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 %) pieni verenvuototapahtuma. Verenvuototapahtumien esiintymistiheys oli yleisesti suurempi vanhimmassa ikäryhmässä (12 – < 18 vuotta: 28,6 %) kuin nuoremmassa ikäryhmässä (vastasyntyneet – < 2 vuotta: 23,3 %; 2 – < 12 vuotta: 16,2 %). Merkittävät tai vakavat vuodot saattavat sijaintipaikasta riippumatta johtaa vammautumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Suosittelua suuremmat dabigatranieteksiläaiteannokset lisäävät potilaan verenvuodon vaaraa.

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

#### Verenvuotokomplikaatioiden hallinta

Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on dabigatraanieteksilääkehoito 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 sen farmakodynaamisia vaikutuksia antagonisoiva spesifinen vastalääke (idarusitumabi). Idarusitumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Hyytymistekijäkonsentraatit (aktivoitunut tai ei-aktivoitunut) tai rekombinantti hyytymistekijä VIIa voidaan ottaa huomioon. Näiden lääkevalmisteiden roolista toimia dabigatraanin antikoagulaatiovaikutusta vastaan on olemassa kokeellista näyttöä, mutta niiden hyödyllisyydestä kliinisessä käytössä tai myöskään mahdollisesta uuden tromboemboolian riskistä on saatavilla vain hyvin vähän tietoa. Hyytymiskokeiden tulokset voivat olla epäluotettavia ehdotettujen hyytymistekijäkonsentraattien annostelun jälkeen ja siksi tuloksia pitää tulkita varauksella. Verihiutaleiden antamista voidaan harkita trombosytopeniatapauksissa tai jos pitkävaikutteisia verihiutaleiden toimintaan vaikuttavia lääkevalmisteita on käytetty. Kaiken oireiden mukaisen hoidon on tapahduttava lääkärin arvon perusteella. Merkittävän verenvuodon yhteydessä kannattaa konsultoida hyytymisasiantuntijaa, mikäli se on mahdollista.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkkeaineet, Suorat trombiinin estäjät, ATC-koodi: B01AE07

#### Vaikutusmekanismi

Dabigatraanieteksilääke on pienimolekyylinen aihiolääke, jolla ei ole lainkaan farmakologista vaikutusta. Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilääke imeytyy nopeasti ja muuttuu dabigatraaniksi esteraasin katalysoimassa hydrolyysissa plasmassa ja maksassa. Dabigatraani on voimakas, kilpaileva, reversiibeli suora trombiinin estäjä ja pääasiallinen aktiivinen komponentti plasmassa.

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

*In vivo*- ja *ex vivo* -eläinkokeet ovat osoittaneet suonensisäisesti annetun dabigatraanin ja suun kautta annetun dabigatraanieteksilääteen antitromboottisen tehon ja veren hyytymistä ehkäisevän toiminnan erilaisissa tromboosin eläinmalleissa.

Faasin 2 tutkimuksiin perustuen plasman dabigatraanipitoisuuden ja veren hyytymistä estävän vaikutuksen suuruuden välillä on selkeä korrelaatio. Dabigatraani pidentää trombiiniaikaa (TT), ekariini-aktivoitua hyytymisaikaa (ECT) ja aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT).

Kalibroitu kvantitatiivinen laimennettu trombiiniaikatesti (dTT) antaa arvion plasman dabigatraanipitoisuudesta, 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.

Aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaikatesti (APTT) on laajasti saatavilla ja antaa summittaisen arvion dabigatraanilla saavutetun antikoagulaation voimakkuudesta. APTT-testin herkkyyks 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 voivat heijastaa dabigatraanin pitoisuuksia ja voivat auttaa arvioimaan verenvuotoriskiä. Dabigatraanin pitoisuuden tai koagulaatiomäärityksen kuten APTT:n 90 % fraktiilin ylittymisen jäännöspitoisuuksilla (APTT-testin raja-arvot, ks. kohta 4.4, taulukko 4) katsotaan viittaavan suurentuneeseen verenvuotoriskiin.

#### Laskimotromboemبولian primaaripreventio ortopedisessä kirurgiassa

Vakaan tilan (päivän 3 jälkeen) dabigatraanin huippupitoisuuden geometrinen keskiarvo plasmassa mitattuna noin 2 tuntia 220 mg:n dabigatraanieteksiläatin 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 dabigatraaniannoksen 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 (kreatiinipuhdistuma 30–50 ml/min) tehdyssä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat 150 mg dabigatraania 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 dabigatraanieteksiläattia kerran vuorokaudessa laskimotromboemبولioiden ehkäisyyn lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen,

- plasman dabigatraanipitoisuuden, joka mitattiin juuri ennen seuraavaa annosta (jäännöspitoisuus), 90 % fraktiili oli 67 ng/ml (20–28 tuntia edellisen annoksen jälkeen) (ks. kohdat 4.4 ja 4.9),
- APTT:n 90 % fraktiili juuri ennen seuraavaa annosta (jäännöspitoisuus) (20–28 tuntia edellisen annoksen jälkeen) oli 51 s, joka olisi 1,3-kertainen verrattuna normaaliin ylärajaan.

ECT:a ei mitattu potilailta, joille annettiin 220 mg dabigatraanieteksiläattia kerran vuorokaudessa laskimotromboemبولioiden ehkäisyyn lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen.

#### Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille)

Kun plasman vakaan tilan dabigatraanipitoisuudet mitattiin noin 2 tunnin kuluttua 150 mg:n dabigatraanieteksiläattiannoksesta (lääke otettiin kahdesti vuorokaudessa), pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 175 ng/ml ja vaihteluväli 117–275 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin vaihteluväli). Dabigatraanin jäännöspitoisuudet mitattiin aamulla juuri ennen lääkeannosta ja annosvälin lopussa eli 12 tunnin kuluttua dabigatraanin 150 mg:n iltannoksesta. Pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 91,0 ng/ml ja vaihteluväli 61,0–143 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin vaihteluväli).

Ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastaville potilaille, joille annettiin aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn 150 mg dabigatraanieteksilaattia kaksi kertaa vuorokaudessa,

- plasman dabigatraanipitoisuuden 90 % fraktiili, joka mitattiin juuri ennen seuraavaa annosta (jäännöspitoisuus) (10–16 tuntia edellisen annoksen jälkeen) oli noin 200 ng/ml
- ECT:n nousu noin 3-kertaiseksi verrattuna normaaliin ylärajaan, kun se mitataan juuri ennen seuraavaa annosta (jäännöspitoisuus) (10–16 tuntia edellisen annoksen jälkeen) viittaa havaittuun 90 % fraktiiliin ECT:n pidentymiseen 103 sekunnilla
- normaaliin ylärajaan verrattuna yli 2-kertainen APTT-arvo juuri ennen seuraavaa annosta (APTT:n pidentyminen noin 80 s) heijastaa havaintojen 90 % fraktiilia.

### Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito ja SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisy aikuisille (SLT/KE)

Potilailla, jotka saivat 150 mg dabigatraanieteksilaattia kahdesti vuorokaudessa SLT:n ja KE:n hoitoon, 10–16 tunnin kuluttua annoksesta mitattu dabigatraanin jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo oli 59,7 ng/ml annosteluvälin lopussa eli 12 tunnin kuluttua dabigatraanin 150 mg:n iltannoksesta.

Vaihteluväli oli 38,6–94,5 ng/ml (alakvartiiliin ja yläkvartiiliin vaihteluväli). Kun 150 mg dabigatraanieteksilaattia annettiin kahdesti vuorokaudessa SLT:n ja KE:n hoitoon,

- juuri ennen seuraavaa annosta (10–16 tuntia edellisen annoksen jälkeen) mitattu plasman dabigatraanipitoisuuksien 90 %:n fraktiili oli noin 146 ng/ml
- juuri ennen seuraavaa annosta (10–16 tuntia edellisen annoksen jälkeen) mitattu ECT piteni noin 2,3-kertaiseksi verrattuna lähtötilanteeseen, mikä viittaa havaittuun 90 %:n fraktiiliin ECT:n pitenemiseen 74 sekunnilla
- juuri ennen seuraavaa annosta (10–16 tuntia edellisen annoksen jälkeen) mitatun APTT:n 90 % fraktiili oli 62 sekuntia eli 1,8-kertainen verrattuna lähtötilanteeseen.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla potilailta, jotka ovat saaneet 150 mg dabigatraanieteksilaattia kahdesti vuorokaudessa SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisyyn.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Etninen tausta*

Valkoihoisten, afroamerikkalaisten, latinotaustaisten, japanilaisten ja kiinalaisten potilaiden välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä, etnisestä ryhmästä riippuvia eroja.

### Kliiniset kokeet laskimotromboembolian ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen

Kahdessa laajassa satunnaistetussa, rinnakkaisryhmällisessä annoksen määrittämiseksi tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa potilaat, joille tehtiin elektiivinen merkittävä ortopedinen leikkaus (toisessa 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. Yhteensä 2 076 potilasta (polvi) ja 3 494 potilasta (lonkka) hoidettiin vastaavasti.

Kaikkien laskimotromboembolioiden (sisältää keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen tai distaalisen syvälaskimotukoksen) sekä kokonaisuolleisuuden yhdistelmä oli molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma. Vakavien laskimotromboembolioiden (sisältää keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen syvälaskimotukoksen) sekä laskimotromboembolioista johtuvan

kuolleisuuden yhdistelmä oli toissijainen päätetapahtuma, ja sen katsotaan olevan kliinisesti merkittävämpi.

Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että 220 mg ja 150 mg dabigatraanieteksiläattia eivät olleet tilastollisesti huonompia kuin enoksapariini kaikkien laskimotromboembolioiden ja kokonaiskuolleisuuden suhteen. Piste-estimaattia käytettäessä vakavien laskimotromboembolioiden ja laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden esiintyvyys 150 mg:n annoksella oli hieman huonompi kuin enoksapariinilla (taulukko 19). Paremmat tulokset saatiin 220 mg:n annoksella, jossa merkittävien laskimotromboembolioiden piste-estimaatti oli hieman parempi kuin enoksapariinilla (taulukko 19).

Kliiniset kokeet on suoritettu potilasryhmällä, jonka keski-ikä on > 65 vuotta. Kliinisissä faasin 3 tutkimuksissa ei teho- ja turvallisuustiedoissa ollut eroja miesten ja naisten välillä.

Tutkituissa RE-MODEL- ja RE-NOVATE-potilasryhmissä (5 539 hoidettua potilasta) 51 %:lla oli samanaikaisesti kohonnut verenpaine, 9 %:lla samanaikainen diabetes, 9 %:lla samanaikainen sepelvaltimotauti ja 20 %:lla oli aiemmin ollut laskimoiden vajaatoimintaa. Millään näistä sairauksista ei ollut vaikutusta dabigatraanin vaikutukseen laskimotromboembolioiden ehkäisyssä tai vuotomääriin.

Tiedot päätetapahtumista ”vakavat laskimotromboemboliat” ja ”laskimotromboemboliasta johtuva kuolleisuus” olivat yhteneviä ensisijaisen päätetapahtuman kanssa ja ne esitetään taulukossa 19.

Tiedot päätetapahtumista ”kaikki laskimotromboemboliat” ja mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus esitetään taulukossa 20.

Tiedot vahvistetuista päätetapahtumista ”merkittävä vuoto” esitetään alla taulukossa 21.

**Taulukko 19: Vakavan laskimotromboembolian ja laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden analyysi hoidon aikana ortopedisissä kirurgisissa RE-MODEL- ja RE-NOVATE-tutkimuksissa**

Tutkimus	Dabigatraanieteksiläatti 220 mg kerran vuorokaudessa	Dabigatraanieteksiläatti 150 mg kerran vuorokaudessa	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 % 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 % luottamusväli	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

**Taulukko 20: Kaikkien laskimotromboembolioiden ja mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden analyysi hoidon aikana ortopedisissä kirurgisissa RE-NOVATE- ja RE-MODEL-tutkimuksissa**



Tutkimus	Dabigatraanieteksilaatti 220 mg kerran vuorokaudessa	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kerran vuorokaudessa	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 % 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 % luottamusväli	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

**Taulukko 21: Merkittävät vuototapahtumat hoidon mukaan yksittäisissä RE-MODEL- ja RE-NOVATE-tutkimuksissa**

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

*Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä*

Kliininen näyttö dabigatraanieteksilaatin tehosta perustuu RE-LY-tutkimukseen (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy, pitkäaikaisen antikoagulaatiohoidon satunnaistettu arviointi). Se oli monikansallinen, satunnaistettu, rinnakkaisryhmissä toteutettu monikeskustutkimus, jossa kahta sokkoutettua dabigatraanieteksilaattiannosta (110 mg tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin avoimeen varfariinihoitoon eteisvärinäpotilailla, joilla oli kohtalainen tai suuri aivohalvauksen ja systeemisen embolian riski. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää, vähensikö dabigatraanieteksilaatti aivohalvausten ja systeemisten embolioiden yhdistettyä päätetapahtumaa yhtä tehokkaasti kuin varfariini. Myös tilastollista paremmuutta arvioitiin.

RE-LY-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 18 113 potilasta. Ikäkeskiarvo oli 71,5 vuotta ja CHADS2-pistekeskiarvo 2,1. 64 % potilaista oli miehiä, 70 % valkoihoisia ja 16 % aasialaisia. Varfariiniryhmään satunnaistettujen potilaiden TTR-arvo eli aika hoitoalueella (INR 2–3, % koko ajasta) oli keskimäärin 64,4 % (TTR-mediaani 67 %).

RE-LY-tutkimus osoitti, että 110 mg:n annos dabigatraanieteksiläitä kahdesti vuorokaudessa oli yhtä hyvä kuin varfariini aivohalvauksen ja systeemisten embolioiden ehkäisyssä eteisvärinäpotilailla ja siihen liittyi pienempi kallonsisäisten verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen ja merkittävien verenvuotojen riski. 150 mg:n annos kahdesti vuorokaudessa pienensi merkittävästi iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen, verisuoniperäisten kuolemien, kallonsisäisten verenvuotojen ja kaikkien verenvuotojen riskiä verrattuna varfariiniin. Merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus oli tällä annoksella verrattavissa varfariiniin. Sydäninfarktien esiintyvyys lisääntyi hieman dabigatraaniannoksilla 110 mg ja 150 mg kahdesti vuorokaudessa varfariiniin verrattuna (riskisuhde 1,29; p = 0,0929 ja vastaavasti 1,27; p = 0,1240). INR-arvojen monitorointia parantamalla dabigatraanieteksiläillä havaitut hyödyt suhteessa varfariiniin vähenivät.

Taulukoissa 22–24 esitetään keskeiset tulokset tutkimuksen kokonaispopulaatiossa.

**Taulukko 22: Ensimmäisen aivohalvauksen tai systeemisen embolian (ensisijainen päätte tapahtuma) tiedot RE-LY-tutkimuksen aikana**

	Dabigatraanieteksiläiti 110 mg kahdesti vuorokaudessa	Dabigatraanieteksiläiti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini
Satunnaistettuja tutkimushenkilöitä	6 015	6 076	6 022
Aivohalvaus ja/tai systeeminen embolia			
Ilmaantuvuudet (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,89 (0,73–1,09)	0,65 (0,52–0,81)	
Paremmuuden p- arvo	p = 0,2721	p = 0,0001	

/: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

**Taulukko 23: Ensimmäisten iskeemisten tai hemorragisten aivohalvausten tiedot RE-LY-tutkimuksen aikana**

	Dabigatraani- eteksiläiti 110 mg kahdesti vuorokaudessa	Dabigatraani- eteksiläiti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini
Satunnaistettuja tutkimushenkilöitä	6 015	6 076	6 022
Aivohalvaus			
Ilmaantuvuudet (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p-arvo	0,3553	0,0001	
Systeeminen embolia			
Ilmaantuvuudet (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
p-arvo	0,3099	0,1582	
Iskeeminen aivohalvaus			

Ilmaantuvuudet (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p-arvo	0,3138	0,0351	
Hemorraginen aivohalvaus			
Ilmaantuvuudet (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p-arvo	0,0001	< 0,0001	

‰: vuotuinen tapahtumien määra prosentteina

**Taulukko 24: Kokonaiseloönjääminen ja kardiovaskulaarinen eloonjääminen RE-LY-tutkimuksen aikana**

	Dabigatraani- eteksilaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa	Dabigatraani- eteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini
Satunnaistettuja tutkimushenkilöitä	6 015	6 076	6 022
Kokonaiskuolleisuus			
Ilmaantuvuudet (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
p-arvo	0,1308	0,0517	
Verisuoniperäinen kuolleisuus			
Ilmaantuvuudet (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
p-arvo	0,2081	0,0430	

‰: vuotuinen tapahtumien määra prosentteina

Taulukoissa 25–26 esitetään ensisijaisten tehon ja turvallisuuden päätetapahtumien tulokset eri alaryhmissä.

Ensisijaisten päätetapahtuman (aivohalvaus ja systeeminen embolia) suhteen riskisuhteet olivat kaikissa alaryhmissä (ikä, paino, sukupuoli, munuaistoiminta, etninen tausta jne.) verrattavissa varfariiniin.

**Taulukko 25: Aivohalvauksen/systeemisen embolian riskisuhde ja 95 % luottamusväli eri alaryhmissä**

Päätetapahtuma	Dabigatraanieteksilaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa vs. varfariini	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa vs. varfariini
Ikä (vuotta)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
≥ 65, < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)		

≥ 30, < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
≥ 50, < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

Ensisijaisen turvallisuuden päätetapahtuman, merkittävien verenvuotojen, kohdalla havaittiin, että ikä vaikutti hoitovaikutukseen. Dabigatraanin suhteellinen verenvuotoriski varfariiniin verrattuna suureni iän myötä. Suhteellinen riski oli suurin 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Samanaikainen verihutaleiden toimintaan vaikuttavan ASAn tai klopidogreelin käyttö noin kaksinkertaistaa merkittävien vuototapahtumien määrän sekä dabigatraanieteksilaaatilla että varfariinilla. Munuaistoiminta ja CHADS2-pisteet eivät vaikuttaneet hoitovaikutukseen.

#### Taulukko 26: Merkittävien verenvuotojen riskisuhde ja 95 % luottamusväli eri alaryhmissä

Päätetapahtuma	Dabigatraanieteksilaaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa vs. varfariini	Dabigatraanieteksilaaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa vs. varfariini
Ikä (vuotta)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
≥ 65, < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)		
≥ 30, < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
≥ 50, < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
ASAn käyttö	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Klopidogreelin käyttö	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

*RELY-ABLE (pitkäkestoinen monikeskuksinen dabigatraanihoidon jatkotutkimus eteisvärinäpotilailla, jotka osallistuivat RE-LY-tutkimukseen)*

RE-LY-jatkotutkimus (RELY-ABLE) toi lisää turvallisuustietoa potilasjoukosta, joka jatkoi dabigatraanieteksilaaatin käyttöä samalla annoksella kuin RE-LY-tutkimuksessa. Potilaat, jotka eivät olleet pysyvästi lopettaneet tutkimuslääkitystä viimeiseen RE-LY-tutkimuskäyntiin mennessä, soveltuivat RELY-ABLE-tutkimukseen. Tutkimukseen osallistuneet potilaat jatkoivat samalla RE-LY-tutkimuksessa satunnaistetulla, kaksoissokkoutetulla dabigatraanieteksilaaattiannoksella pisimmillään 43 kuukauden pituisen seurantajakson ajan RE-LY-tutkimuksen jälkeen (RE-LY + RELY-ABLE-kokonaisseuranta-ajan keskiarvo 4,5 vuotta). Tutkimukseen osallistui 5 897 potilasta, mikä kattoi 49 % potilaista, jotka olivat alun perin satunnaistettuja saamaan dabigatraanieteksilaaattia RE-LY-tutkimuksessa, ja 86 % RELY-ABLE-tutkimukseen soveltuneista potilaista.

Dabigatraanieteksilaaatin pitkäaikainen turvallisuusprofiili vahvistettiin molemmille tutkimusannoksille (110 mg kahdesti vuorokaudessa ja 150 mg kahdesti vuorokaudessa) 2,5 vuoden jatkohoidon aikana RELY-ABLE-tutkimuksessa, jolloin pisin altistusaika oli yli 6 vuotta (kokonaisaltistuminen RE-LY + RELY-ABLE). Uusia turvallisuuslöydöksiä ei havaittu.

Päätetapahtumien määrät, mukaan lukien merkittävä verenvuoto ja muut verenvuototapahtumat, olivat yhteneväisiä RE-LY-tutkimuksessa havaittujen määrien kanssa.

#### *Tiedot non-interventiotutkimuksista*

Non-interventiotutkimuksessa (GLORIA-AF, toinen vaihe) kerättiin prospektiivisesti tietoa turvallisuudesta ja tehokkuudesta potilailla, joilla on vasta diagnosoitu ei-läppäperäinen eteisvärinä ja jotka saivat dabigatraanieteksilaaattia tosielämän asetelmassa. Tutkimukseen osallistui 4 859 dabigatraanieteksilaaattia saavaa potilasta (55 % sai 150 mg kahdesti vuorokaudessa, 43 % sai 110 mg kahdesti vuorokaudessa ja 2 % sai 75 mg kahdesti vuorokaudessa). Potilaita seurattiin 2 vuoden ajan.

Keskimääräiset CHADS<sub>2</sub>-pisteet olivat 1,9 ja HAS-BLED-pisteet 1,2. Hoidon aikainen seuranta-aika oli keskimäärin 18,3 kuukautta. Merkittävien verenvuotojen esiintyvyys oli 0,97/100 potilasvuotta. Henkeä uhkaavien verenvuotojen raportoitu esiintyvyys oli 0,46/100 potilasvuotta, kallonsisäisten verenvuotojen 0,17/100 potilasvuotta ja ruoansulatuskanavan verenvuotojen 0,60/100 potilasvuotta. Aivohalvauksen esiintyvyys oli 0,65/100 potilasvuotta.

Lisäksi toisessa non-interventiotutkimuksessa [Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157–164], johon osallistui Yhdysvalloissa yli 134 000 ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavaa iäkästä potilasta (yli 37 500 potilasvuotta hoidon aikaista seuranta), dabigatraanieteksilatiniin käyttöön (84 % potilaista sai lääkettä 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja 16 % potilaista 75 mg kahdesti vuorokaudessa) liittyi pienempi iskeemisen aivohalvauksen riski (riskisuhde 0,80, 95 %:n luottamusväli 0,67–0,96), pienempi kallonsisäisen verenvuodon riski (riskisuhde 0,34, luottamusväli 0,26–0,46), pienempi kuoleman riski (riskisuhde 0,86, luottamusväli 0,77–0,96) ja suurempi maha-suolikanavan verenvuodon riski (riskisuhde 1,28, luottamusväli 1,14–1,44) varfariiniin verrattuna. Merkittävässä verenvuodoissa ei todettu eroja (riskisuhde 0,97, luottamusväli 0,88–1,07).

Nämä tosielämässä tehdyt havainnot ovat yhdenmukaisia RE-LY-tutkimuksessa todetun dabigatraanieteksilatiniin turvallisuus- ja tehokkuusprofiilin kanssa tässä käyttöaiheessa.

### *Potilaat, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimoimenpide (PCI) ja stenttaus*

Avoimessa, prospektiivisessä, satunnaistetussa, sokkoutetussa päätetapahtumatutkimuksessa (PROBE) (faasi IIIb), jossa arvioitiin dabigatraanieteksilatilla (110 mg tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa) ja klopidogreelillä tai tikagrelorilla (P2Y<sub>12</sub>-salpaaja) toteutettua kaksoishoitoa verrattuna varfariinilla (mukautettu INR-arvoon 2,0–3,0) sekä klopidogreelillä tai tikagrelorilla ja asetyylisalisyylihapolla toteutettuun kolmoishoitoon 2 725 potilaalle, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joille tehtiin PCI ja stenttaus (RE-DUAL PCI). Potilaat satunnaistettiin saamaan dabigatraanieteksilatiniä 110 mg kahdesti vuorokaudessa kaksoishoidon osana, dabigatraanieteksilatiniä 150 mg kahdesti vuorokaudessa kaksoishoidon osana tai varfariinia kolmoishoidon osana. Yhdysvaltojen ulkopuolella iäkkäät potilaat ( $\geq 80$ -vuotiaat kaikissa maissa,  $\geq 70$ -vuotiaat Japanissa) satunnaistettiin dabigatraanieteksilatiniä 110 mg kaksoishoidon osana saavaan ryhmään tai varfariinia kolmoishoidon osana saavaan ryhmään. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty päätetapahtuma, joka koostui ISTH:n määritelmän mukaisista merkittävistä verenvuodoista tai kliinisesti relevantista eimerkittävästä verenvuototapahtumasta.

Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli 15,4 % (151 potilasta) dabigatraanieteksilatiniä 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 26,9 % (264 potilasta) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,52; 95 % luottamusväli 0,42; 0,63;  $p < 0,0001$  yhdenveroisuudelle ja  $p < 0,0001$  paremmuudelle). Vastaava ilmaantuvuus oli 20,2 % (154 potilasta) dabigatraanieteksilatiniä 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 25,7 % (196 potilasta) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,72; 95 % luottamusväli 0,58; 0,88;  $p < 0,0001$  yhdenveroisuudelle ja  $p = 0,002$  paremmuudelle). Kuvailevan analyysin osana merkittävät TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) -verenvuototapahtumat olivat harvinaisempia molemmissa dabigatraanieteksilatiniä kaksoishoidon osana saaneissa ryhmissä verrattuna ryhmään, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana: 14 tapahtumaa (1,4 %) dabigatraanieteksilatiniä 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 37 tapahtumaa (3,8 %) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,37; 95 % luottamusväli 0,20; 0,68;  $p = 0,002$ ) ja 16 tapahtumaa (2,1 %) dabigatraanieteksilatiniä 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 30 tapahtumaa (3,9 %) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,51; 95 % luottamusväli 0,28; 0,93;  $p = 0,03$ ). Molemmissa dabigatraanieteksilatiniä kaksoishoidon osana saaneissa ryhmissä esiintyi vähemmän kallonsisäisiä aivoverenvuotoja kuin vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana: 3 tapahtumaa (0,3 %) dabigatraanieteksilatiniä 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 10 tapahtumaa (1,0 %) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,30; 95 % luottamusväli 0,08; 1,07;  $p = 0,06$ ) ja 1 tapahtuma (0,1 %) dabigatraanieteksilatiniä 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 8 tapahtumaa (1,0 %) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,12; 95 % luottamusväli 0,02; 0,98;  $p = 0,047$ ).

Kuolemasta, tromboembolisista tapahtumista (sydäninfarkti, aivohalvaus tai systeeminen embolia) tai suunnittelemattomasta revaskularisaatiosta koostuvan yhdistetyn tehon päätetapahtuman ilmaantuvuus kahdessa dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä yhteensä ei ollut suurempi kuin varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (13,7 % vs. vastaavasti 13,4 %; riskisuhde 1,04; 95 % luottamusväli 0,84; 1,29;  $p = 0,0047$  yhdenveroisuudelle). Kummankaan dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneen ryhmän ja varfariinikolmoishoidon välillä ei ollut tilastollisia eroja tehon päätetapahtumien yksittäisten osa-alueiden suhteen.

Tämä tutkimus osoitti, että kaksoishoito dabigatraanieteksilaatilla ja P2Y12-salpaajalla pienensi verenvuotojen riskiä merkittävästi varfariinikolmoishoitoon verrattuna, ja että hoidot olivat yhdenveroisia tromboembolisten tapahtumien yhdistelmän suhteen potilailla, joilla oli eteisvärinä ja joille tehtiin PCI ja stenttaus.

#### Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito aikuisille (SLT:n/KE:n hoito)

Tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa samanlaisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa monikeskustutkimuksessa (RE-COVER ja RE-COVER II). Tutkimuksissa verrattiin dabigatraanieteksilaattia (150 mg kahdesti vuorokaudessa) varfariiniin (INR-tavoitearvo 2,0–3,0) potilailla, joilla oli akuutti SLT ja/tai KE. Tutkimusten ensisijaisena tavoitteena oli määrittää, vähentääkö dabigatraanieteksilaatti ensisijaisen päätetapahtuman esiintyvyyttä vähintään yhtä hyvin kuin varfariini. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty oireisen SLT:n ja/tai KE:n uusiutuminen ja siihen liittyvä kuolleisuus 6 kuukauden hoitajakson aikana.

Yhdistetyissä RE-COVER- ja RE-COVER II-tutkimuksissa yhteensä 5 153 potilasta satunnaistettiin ja 5 107 potilasta sai hoitoa.

Kiinteäannoksinen dabigatraanihoito kesti 174,0 päivää ilman koagulaatioseurantaa. Varfariinihoitoon satunnaistetuilla potilailla hoitoalueella (INR 2,0–3,0) pysytyn ajan (TTR-arvo) mediaani oli 60,6 %.

Tutkimukset osoittivat, että dabigatraanieteksilaattihoito (150 mg kahdesti vuorokaudessa) oli vähintään yhtä hyvä kuin varfariini (non-inferiority-marginaali RE-COVER- ja RE-COVER II-tutkimuksissa: riskiero 3,6 ja riskisuhde 2,75).

#### **Taulukko 27: Ensisijaisen ja toissijaisen tehon pääte tapahtumien analyysi (laskimotromboembolia sisältää SLT:n ja/tai KE:n) yhdistettyjen RE-COVER- ja RE-COVER II-tutkimusten hoidon jälkeisen jakson loppuun asti**

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini
Hoitoa saaneet potilaat	2 553	2 554
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	1,09 (0,77, 1,54)	
Toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja kokonaiskuolleisuus	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % luottamusväli	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Oireinen SLT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)

95 % luottamusväli	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Oireinen KE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % luottamusväli	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % luottamusväli	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Kokonaiskuolleisuus	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % luottamusväli	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) uusiutumisen ehkäisy aikuisille (SLT:n/KE:n ehkäisy)

Kaksi satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, rinnakkaisryhmissä toteutettua tutkimusta tehtiin aiemmin antikoagulaatiohoitoa saaneilla potilailla. Varfariinikontrolloituun RE-MEDY-tutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat jo saaneet hoitoa 3–12 kuukauden ajan ja jotka tarvitsivat edelleen antikoagulaatiohoitoa. Lumekontrolloituun RE-SONATE-tutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat jo saaneet K-vitamiiniantagonistihoitoa 6–18 kuukauden ajan.

RE-MEDY-tutkimuksen tavoitteena oli verrata suun kautta otettavan dabigatraanieteksiläatin (150 mg kahdesti vuorokaudessa) ja varfariinin (INR-tavoitearvo 2,0–3,0) turvallisuutta ja tehoa oireisen SLT:n ja/tai KE:n pitkäaikaisessa hoidossa ja SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisyssä. Yhteensä 2 866 potilasta satunnaistettiin ja 2 856 potilasta sai hoitoa. Dabigatraanieteksiläattihoito kesti 6–36 kuukautta (mediaani 534,0 päivää). Varfariinihoitoon satunnaistetuilla potilailla hoitoalueella (INR 2,0–3,0) pysytyn ajan (TTR-arvo) mediaani oli 64,9 %.

RE-MEDY osoitti, että dabigatraanieteksiläattihoito (150 mg kahdesti vuorokaudessa) oli vähintään yhtä hyvä kuin varfariini (non-inferiority-marginaali: riskisuhde 2,85 ja riskiero 2,8).

**Taulukko 28: Ensijaisien ja toissijaisien tehon pääte tapahtumien analyysi (laskimotromboembolia sisältää SLT:n ja/tai KE:n) RE-MEDY-tutkimuksen hoidon jälkeisen jakson loppuun asti**

	Dabigatraanieteksiläatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini
Hoitoa saaneet potilaat	1 430	1 426
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	1,44 (0,78, 2,64)	
non-inferiority-marginaali	2,85	
Potilaat, joilla ilmeni tapahtuma 18 kk kohdalla	22	17
Kumulatiivinen riski 18 kk kohdalla (%)	1,7	1,4
Riskiero verrattuna varfariiniin (%)	0,4	
95 % luottamusväli		
non-inferiority-marginaali	2,8	
Toissijaiset tehon päätapahtumat		
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja kokonaiskuolleisuus	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % luottamusväli	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Oireinen SLT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)

95 % luottamusväli	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Oireinen KE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % luottamusväli	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % luottamusväli	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Kokonaiskuolleisuus	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % luottamusväli	0,69, 1,90	0,80, 2,07

RE-SONATE-tutkimuksen tavoitteena oli arvioida dabigatraanieteksilaitin paremmuutta lumelääkkeeseen verrattuna oireisen SLT:n ja/tai KE:n uusiutumisen ehkäisyssä potilailla, jotka olivat jo suorittaneet loppuun 6–18 kuukauden K-vitamiiniantagonistihoidon. Suunniteltu hoito oli 150 mg dabigatraanieteksilaittia kahdesti vuorokaudessa 6 kuukauden ajan ilman seuranta.

RE-SONATE osoitti, että dabigatraanieteksilaitti oli parempi kuin lumelääke oireisten SLT-tapahtumien ja/tai KE-tapahtumien uusiutumisen ehkäisyssä, selittämättömät kuolemat mukaan lukien. Riski pieneni 5,6 %:sta 0,4 %:iin (suhteellinen riskin vähenemä 92 % riskisuhteen perusteella) hoitojakson aikana ( $p < 0,0001$ ). Kaikki ensisijaisen päätetapahtuman toissijaiset analyysit ja herkkyysanalyysit ja kaikki toissijaiset päätetapahtumat osoittivat dabigatraanieteksilaitin olevan lumelääkettä parempi.

Tutkimukseen kuului 12 kuukauden havainnoiva seuranta hoidon päättymisen jälkeen. Tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen vaikutus säilyi seurannan loppuun asti. Tämä viittaa siihen, että dabigatraanieteksilaitin hoidon alkuvaiheen vaikutus säilyi. Rebound-ilmioita ei havaittu. Seurannan lopussa tromboembolisia laskimotapahtumia oli 6,9 %:lla dabigatraanieteksilaitinryhmässä ja 10,7 %:lla lumelääkeryhmässä (riskisuhde 0,61 [95 % luottamusväli 0,42; 0,88],  $p = 0,0082$ ).

**Taulukko 29: Ensijaisien ja toissijaisien tehon päätetapahtumien analyysi (laskimotromboembolia sisältää SLT:n ja/tai KE:n) RE-SONATE-tutkimuksen hoidon jälkeisen jakson loppuun asti**

	Dabigatraanieteksilaitti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lumelääke
Hoitoa saaneet potilaat	681	662
Oireisen laskimotromboemboolian uusiutuminen ja siihen liittyvä kuolleisuus	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riskisuhde lumelääkkeeseen verrattuna (95 % luottamusväli)	0,08 (0,02, 0,25)	
p-arvo (paremmuus)	< 0,0001	
Toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Oireisen laskimotromboemboolian uusiutuminen ja kokonaiskuolleisuus	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % luottamusväli	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Oireinen SLT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % luottamusväli	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Oireinen KE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % luottamusväli	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Laskimotrombo-	0 (0)	0 (0)



emboliaan liittyvä kuolleisuus		
95 % luottamusväli	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Selittämättömät kuolemat	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % luottamusväli	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Kokonaiskuolleisuus	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % luottamusväli	0,00, 0,54	0,04, 1,09

### Kliiniset tutkimukset tromboembolian ehkäisyssä potilailla, joilla on sydämen tekoläppä

Faasin II tutkimuksessa tutkittiin dabigatraanieteksiläitä ja varfariinia yhteensä 252 potilaalla, joille mekaaninen sydämen tekoläppä oli asennettu äskettäin (sairaalahoidon aikana) tai joille mekaaninen sydämen tekoläppä oli asennettu yli kolme kuukautta sitten. Dabigatraanieteksiläillä havaittiin enemmän tromboembolisia tapahtumia (lähinnä aivohalvauksia ja symptomaattisia/asymptomaattisia läppätrombooseja) sekä verenvuototapahtumia varfariiniin verrattuna. Potilailla, joille tekoläppä oli asennettu äskettäin, merkittävät verenvuodot ilmenivät lähinnä hemorragisena sydänpussin nestekertymänä, erityisesti potilailla, jotka aloittivat dabigatraanieteksiläitähoidon pian (3. päivänä) sydämen tekoläppäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.3).

### Pediatriset potilaat

#### Kliiniset kokeet laskimotromboembolian ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen

#### Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset dabigatraanieteksiläitien käytöstä käyttöaiheessa laskimotromboembolioiden primaaripreventio potilaille, joille on tehty elekttiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus, sekä käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

#### Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisille potilaille

DIVERSITY-tutkimuksessa pyrittiin osoittamaan dabigatraanieteksiläitihoidon teho ja turvallisuus laskimotromboembolian hoidossa tavanomaiseen hoitoon verrattuna pediatrisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimus oli avoin, satunnaistettu, rinnakkaisryhmissä toteutettu vertailukelpoisuustutkimus (non-inferiority study). Tutkimukseen osallistuneet potilaat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko dabigatraanieteksiläitä ikään sopivana lääkehoitona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraaliuoksena) (annos mukautettu iän ja painon mukaan) tai tavanomaista hoitoa, joka koostui pienimolekyylisistä hepariineista tai K-vitamiiniantagonisteista tai fondaparinuoksista (yksi potilaista oli 12-vuotias). Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty päätetapahtuma, jonka kriteereinä olivat trombin täydellinen liukeneminen, laskimotromboembolian uusiutumattomuus sekä se, että laskimotromboemboliaan ei liity kuolleisuutta. Poissulkukriteereihin kuuluivat aktiivinen meningiitti, enkefaliitti ja kallonsisäinen paine.

Tutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 267 potilasta. Tästä joukosta 176 potilasta sai dabigatraanieteksiläitihoidon ja 90 potilasta tavanomaista hoitoa (1 tutkimukseen 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 laskimotromboemboliaan ei liity kuolleisuutta) täytti 81 dabigatraanieteksiläitihoidon saanutta potilasta (45,8 %) ja 38 tavanomaista hoitoa saanutta potilasta (42,2 %). Vastaavan suuruinen ero osoitti, että dabigatraanieteksiläiti vähensi päätetapahtuman esiintyvyyttä samanveroisesti kuin

tavanomainen hoito. Pääsääntöisesti yhteneväisiä tuloksia havaittiin myös alaryhmissä: hoidon vaikutuksessa ei ollut merkittäviä eroja iän, sukupuolen, alueen ja 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. Ensimmäisen merkittävän verenvuototapahtuman ilmenemiseen kuluneessa ajassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Mikä tahansa vahvistettu verenvuototapahtuma, joista useimmat luokiteltiin pieniksi, 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 verenvuototapahtuma (hoidon aikana) todettiin 6:lla (3,4 %) dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneella potilaalla ja 3:lla (3,3 %) tavanomaista hoitoa saaneella potilaalla.

Avoimessa yhden ryhmän prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, joka oli faasin III monikeskustutkimus (1160.108-tutkimus), arvioitiin dabigatraanieteksilaattihoiton turvallisuutta laskimotromboemolian uusiutumisen ehkäisyssä pediatrisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaita, jotka edelleen tarvitsivat antikoagulaatiohoitoa kliinisen riskitekijän esiintymisen vuoksi käytyään läpi vahvistetun laskimotromboemolian alkuvaiheen hoidon (vähintään 3 kuukauden ajan) tai suoritettuaan DIVERSITY-tutkimuksen loppuun.

Kriteerit täyttävälle potilaille annettiin iän ja painon mukaan mukautettuja annoksia dabigatraanieteksilaattia ikään sopivana lääkemuotona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraaliliuoksena) siihen asti, kunnes kliininen riskitekijä poistui, tai enintään 12 kuukauden ajan. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat laskimotromboemolian uusiutuminen, merkittävät ja pienet verenvuototapahtumat ja kuolleisuus (yleinen sekä verisuonitukoksiin tai tromboembolisiin tapahtumiin liittyvä) 6 ja 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 laskimotromboemolian uusiutuminen hoidon alkamista seuranneiden ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Vahvistettuja verenvuototapahtumia todettiin 48 potilaalla (22,5 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Suurin osa verenvuototapahtumista oli pieniä. Kolmella potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Kolmella potilaalla (1,4 %) todettiin 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 Farmakokineetiikka

Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaatti muuttuu nopeasti ja täydellisesti dabigatraaniksi, joka on aktiivinen muoto plasmassa. Aihiolääke dabigatraanieteksilaatin pilkkoutuminen esteraasin katalysoimassa hydrolyysissä aktiiviseksi komponentiksi dabigatraaniksi on pääasiallinen metaboliareaktio. Dabigatraanin absoluuttinen hyötyosuus dabigatraanin suun kautta annon jälkeen oli noin 6,5 %.

Terveille vapaaehtoisille suun kautta annetun dabigatraanin jälkeen dabigatraanin farmakokineettiselle profiilille plasmassa on ominaista plasman dabigatraanipitoisuuksien nopea kasvu.  $C_{max}$  saavutetaan 0,5–2,0 tunnin sisällä annon jälkeen.

## Imeytyminen

Tutkimus, jossa arvioitiin dabigatraanieteksilaaatin postoperatiivista imeytymistä 1–3 tuntia leikkauksen jälkeen, osoitti, että imeytyminen on suhteellisen hidasta verrattuna imeytymiseen terveissä vapaaehtoisissa, ja siinä esiintyi tasainen plasmapitoisuus-aikaprofiili, jossa ei ollut korkeita huippupitoisuuksia plasmassa. Leikkauksen jälkeen huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 6 tuntia annon jälkeen johtuen muista vaikuttavista tekijöistä, kuten anestesia, maha-suolikanavan pareesi ja kirurgiset vaikutukset, 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 dabigatraanieteksilaaatin hyötyosuuteen, mutta hidastaa huippupitoisuuden saavuttamista plasmassa kahdella tunnilla.

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

Suun kautta otettuna hyötyosuus saattaa nousta kerta-annoksen jälkeen 75 % ja vakaassa tilassa 37 %, jos pelletit otetaan ilman hydroksipropyylimetyyliseluloosasta (HPMC) valmistettua kapselikuorta. Sen vuoksi kliinisessä käytössä kapseleiden pitää olla aina ehjiä, jotta dabigatraanieteksilaaatin hyötyosuus ei tahattomasti nouse (ks. kohta 4.2).

## Jakautuminen

Alhaista (34–35 %) dabigatraanipitoisuudesta riippumatonta sitoutumista plasman proteiineihin havaittiin. Dabigatraanin jakautumistilavuus, 60–70 l, ylitti kehon kokonaisvesimäärän, viitaten dabigatraanin kohtuulliseen jakautumiseen kudoksiin.

## Biotransformaatio

Metaboliaa ja dabigatraanin erittymistä elimistöstä tutkittiin yksittäisen radioaktiivisesti leimatun dabigatraaniannoksen suonensisäisen annon jälkeen terveillä miespuolisilla henkilöillä. Suonensisäisen annon jälkeen dabigatraanista johdettu radioaktiivisuus eliminoitui pääasiallisesti virtsaan (85 %). Ulosteen kautta elimistöstä poistui noin 6 % annetusta annoksesta. Radioaktiivisuuden kokonaissaalis vaihteli 88–94 % annetusta annoksesta 168 tuntia annon jälkeen.

Dabigatraani konjugoituu muodostaen farmakologisesti aktiivisia asyyli-glukuronideja. Positionaalisia isomeereja on neljä, 1-O-, 2-O-, 3-O- ja 4-O-asyyli-glukuronidit, joista jokaisen osuus plasman koko dabigatraanista on alle 10 %. Muiden metaboliittien merkkejä pystyttiin havaitsemaan vain erittäin herkillä analyysimenetelmillä. Dabigatraani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsaan suunnilleen 100 ml/min nopeudella vastaten glomerulusten suodatusnopeutta.

## Eliminaatio

Dabigatraanin pitoisuus plasmassa laskee eksponentiaalisesti, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 11 tuntia terveillä iäkkäillä henkilöillä. Toistuvan annostelun jälkeen terminaalisen puoliintumisajan havaittiin olevan noin 12–14 tuntia. Annos ei vaikuttanut puoliintumisaikaan. Munuaisten vajaatoiminta pidentää puoliintumisaikaa, ks. taulukko 30.

## Erityisryhmät

### Munuaisten vajaatoiminta

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

Pienessä joukossa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 10–30 ml/min) sairastavia aikuisia vapaaehtoisia altistus dabigatraanille (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 30: Kokonaisdabigatraanin puoliintumisaika terveillä henkilöillä ja henkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta**

Glomerulusten suodatusnopeus (kreatiniinipuhdistuma) (ml/min)	Geometrisen keskiarvo (gCV%; vaihteluväli) puoliintumisaika (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 prospektiivisessä, avoimessa ja satunnaistetussa farmakokineettisessä tutkimuksessa ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) ja jotka saivat dabigatraanieteksiläätettä 75 mg kahdesti vuorokaudessa.

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

Dabigatraanin puhdistumaa hemodialysissä 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 vastaavasti dabigatraanipitoisuuden 50 %:n tai 60 %:n alenemiseen. Dialyysin kautta poistunut aineen määrä on verrannollinen veren virtausnopeuteen aina 300 ml/min asti. Dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus väheni, kun sen pitoisuus plasmassa väheni. Menettely ei vaikuttanut farmakokineettiseen/farmakodynamiseen (PK/PD) suhteeseen.

Kreatiniinipuhdistuman mediaani oli RE-LY-tutkimuksessa 68,4 ml/min. Lähes puolet (45,8 %) RE-LY-tutkimuksen potilaista kuului ryhmään, jonka kreatiniinipuhdistuma oli > 50 – < 80 ml/min. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) annosta edeltävät plasman dabigatraanipitoisuudet olivat keskimäärin 2,29-kertaiset ja annoksen jälkeiset pitoisuudet taas 1,81-kertaiset verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min).

RE-COVER-tutkimuksessa kreatiniinipuhdistuman mediaani oli 100,4 ml/min. Potilaista 21,7 %:lla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma > 50 – < 80 ml/min) ja 4,5 %:lla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ennen lääkkeenottoa mitatut vakaan tilan dabigatraanipitoisuudet plasmassa olivat keskimäärin 1,8-kertaiset ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla keskimäärin 3,6-kertaiset verrattuna potilaisiin, joilla kreatiniinipuhdistuma oli > 80 ml/min. Kreatiniinipuhdistuma-arvot olivat samaa luokkaa RE-COVER II-tutkimuksessa.

RE-MEDY-tutkimuksessa kreatiniinipuhdistuman mediaani oli 99,0 ml/min ja RE-SONATE-tutkimuksessa 99,7 ml/min. RE-MEDY- ja RE-SONATE-tutkimuksissa 22,9 %:lla ja 22,5 %:lla potilaista kreatiniinipuhdistuma oli > 50 – < 80 ml/min ja 4,1 %:lla ja 4,8 %:lla 30–50 ml/min.

### Iäkkäät potilaat

Erityiset farmakokineettiset faasin I tutkimukset iäkkäillä osoittivat 40–60 % lisäyksen AUC:ssa ja yli 25 % lisäyksen  $C_{max}$ -issa verrattuna nuoriin henkilöihin.

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

### Maksan vajaatoiminta

Dabigatraanialtistuksessa ei havaittu muutosta 12:lla kohtalaisesta maksan vajaatoiminnasta (Child–Pugh B) kärsivällä aikuisella tutkittavalla verrattuna 12 kontrollihenkilöön (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  $\geq 50$  kg ja  $< 100$  kg painavien ryhmään. Selviä eroja ei havaittu (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Enintään 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 säätöä suositella. Naispuolisilla eteisvärinäpotilailla jäännöspitoisuudet ja annoksen jälkeiset pitoisuudet olivat keskimäärin 30 % tavallista suuremmat. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2).

### Etninen tausta

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

### Pediatriset potilaat

Tutkimussuunnitelmassa määritellyn algoritmin mukaisen, suun kautta annetun dabigatraanieteksiläannoksen aiheuttama altistuminen pysyi samassa vaihteluvälissä kuin aikuispotilailla, joilla oli syvä laskimotukos / keuhkoembolia. DIVERSITY- ja 1160.108-tutkimusten farmakokineettisten tietojen yhdistetyssä analyysissä havaittujen jäännöspitoisuuksien geometrinen keskiarvo pediatrisilla 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:n 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.

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa havaitut vaikutukset olivat seurausta dabigatraanin korostuneesta farmakodynaamisesta vaikutuksesta.

Vaikutus naaraiden hedelmällisyyteen havaittiin munasolujen implantaation vähentymisenä ja implantaatiota edeltävän alkiokuolleisuuden suurenemisena annoksella 70 mg/kg (5-kertainen annos verrattuna altistustason potilailla). Annoksilla, jotka olivat myrkyllisiä emoille (5–10-kertainen annos verrattuna altistustason potilailla), havaittiin sikiön ruumiinpainon ja elinkelpoisuuden laskua sekä sikiön poikkeamien yleistymistä rotilla ja kaneilla. Tiineydenaikaisissa ja synnytyksen jälkeisissä tutkimuksissa havaittiin sikiökuolleisuuden kasvua annoksilla, jotka olivat myrkyllisiä emoille (annos, joka vastaa plasma-altistustasoa, joka on 4 kertaa korkeampi kuin potilailla havaittu).

Han/Wistar-rotilla tehdyssä nuorten toksisuustutkimuksessa verenvuototapahtumien yhteydessä esiintyi kuolleisuutta samalla altistustasolla, jossa aikuisilla eläimillä todettiin verenvuotoa. Sekä aikuisilla että nuorilla rotilla kuolleisuuden katsotaan liittyvän dabigatraanin korostuneeseen farmakologiseen vaikutukseen yhdistettynä mekaanisten voimien käyttöön lääkkeen annostelun ja käsittelyn aikana. Nuorilla rotilla tehty toksisuustutkimus ei osoittanut erityistä herkkyyttä toksisuudelle eikä nuorille eläimille spesifiä toksisuutta.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, joissa eläimet saivat dabigatraania koko elinikänsä ajan, ei havaittu merkkejä tuumorigeenisuudesta, kun dabigatraaniannokset olivat enimmillään 200 mg/kg.

Dabigatraanieteksiläattimesilaatin aktiivinen osa dabigatraani säilyy pitkään ympäristössä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Viinihappo  
Hypromelloosi  
Talkki  
Hydroksiipropyylise lluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselin kuori

Titaanidioksidi  
Hypromelloosi

#### Painomuste

Sellakka  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Musta rautaoksidi  
Kaliumhydroksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Pahviseen koteloon pakattu muovi-alumiini-läpipainopakkaus (Al + LDPE/PES).

Pakkauskoot: 10, 30, 60, 100 ja 180 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

38509

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.11.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dabigatran etexilate Orion 110 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller dabigatranetexilatmesilat motsvarande 110 mg dabigatranetexilat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Vita, ogenomskinliga, 19,4 mm långa kapslar med en diameter på 6,9 mm fyllda med vita till ljus gula pellets. Överdelen är märkt med ”MD” och underdelen med ”110” i svart bläck.

### 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.

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF), med en eller flera riskfaktorer, såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA); ålder  $\geq 75$  år; hjärtsvikt (NYHA klass  $\geq$  II); diabetes mellitus; hypertension.

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna.

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 Orion kapslar kan användas till vuxna och pediatrika patienter från 8 års ålder som kan svälja kapslarna hela. Andra beredningsformer används för att administrera dabigatranetexilat till barn under 12 års ålder med svårigheter att svälja kapslarna hela.

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 Dabigatran etexilate Orion 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**

	<b>Behandling initieras på operationsdagen 1-4 timmar efter avslutad operation</b>	<b>Underhållsdos med början första dagen efter operation</b>	<b>Behandlingstid med underhållsdos</b>
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
<b><u>Dossänkning rekommenderas</u></b>			
Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance [CrCL] 30-50 ml/min) Patienter som samtidigt använder verapamil*, amiodaron, kinidin Patienter som är 75 år eller äldre	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)

\*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).

#### *Pediatrisk population*

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

### **Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller fler riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer)**

### **Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/LE)**

De rekommenderade doserna dabigatranetexilat vid indikationerna strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE visas i tabell 2.

**Tabell 2: Dosrekommendationerna vid strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE**

	Dosrekommendation
Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller fler riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer)	300 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen
Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna	300 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen efter behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar
<b><u>Dossänkning rekommenderas</u></b>	
Patienter ≥80 år	daglig dos på 220 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen
Patienter som samtidigt använder verapamil	
<b><u>Dossänkning ska övervägas</u></b>	
Patienter 75-80 år	daglig dos dabigatranetexilat på 300 mg eller 220 mg bör väljas baserat på en individuell bedömning av tromboembolisk risk och blödningsrisk
Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30-50 ml/min)	
Patienter med gastrit, esofagit eller gastroesofageal reflux	
Andra patienter med ökad blödningsrisk	

För DVT/LE är rekommendationen för användning av 220 mg dabigatranetexilat, taget som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen, baserad på farmakokinetiska och farmakodynamiska analyser och har inte studerats i denna kliniska situation. Se längre ned i texten och avsnitt 4.4, 4.5, 5.1 och 5.2.

Ifall dabigatranetexilat inte tolereras, bör patienter rådask att omedelbart konsultera behandlande läkare för att byta till alternativ acceptabel behandling för att förebygga förmaksflimmerassocierad stroke och systemisk embolism eller DVT/LE.

**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 misstanke om minskande njurfunktion under behandlingen (till exempel vid hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

Ytterligare krav för patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning och patienter över 75 år:

- Njurfunktionen bör också bedömas minst en gång om året för patienter som behandlas med dabigatranetexilat eller så ofta som det behövs i vissa kliniska situationer där det finns

anledning att tro att njurfunktionen kan minska eller försämrats (som 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.

### Behandlingstid

Behandlingstiden med dabigatranetexilat för indikationerna strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE visas i tabell 3.

**Tabell 3: Behandlingstid för strokeprevention vid förmaksflimmer och DVT/LE**

Indikation	Behandlingstid
Strokeprevention vid förmaksflimmer	Behandlingen är avsedd som långtidsbehandling
DVT/LE	Behandlingslängden ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av fördelarna med behandlingen jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4).  Kort behandlingstid (minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången kirurgi, trauma, immobilisering) och längre behandlingstid bör baseras på permanenta riskfaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

### 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 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 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):  
Tid för behandlingsstart av VKA bör anpassas baserat på CrCL enligt följande:

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, VKA bör påbörjas 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.
- CrCL  $\geq$  30 – < 50 ml/min, VKA bör påbörjas 2 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. Dabigatranetexilat kan ges så snart INR är < 2,0.

#### Elkonvertering (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Patienter kan fortsätta använda dabigatranetexilat under elkonvertering.

#### Kateterablation vid förmaksflimmer (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Det finns inga data tillgängliga för behandling med dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen.

#### Perkutan koronarintervention (PCI) med stentning (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentning kan behandlas med dabigatranetexilat i kombination med trombocytaggregationshämmare efter att hemostas har uppnåtts (se avsnitt 5.1).

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

Se tabell 2 ovan för dosändringar i denna patientgrupp.

##### *Patienter med blödningsrisk*

Patienter med förhöjd blödningsrisk (se avsnitt 4.4, 4.5, 5.1 och 5.2) bör övervakas tätt kliniskt (med uppmärksamhet på tecken på blödning eller anemi). Läkaren beslutar utifrån en individuell risk/nyttabedömning av patienten om eventuell dosjustering (se tabell 2 ovan). Ett koagulationstest (se avsnitt 4.4) kan vara av värde för att identifiera patienter med ökad blödningsrisk på grund av för hög dabigatranexponering. Om en för hög dabigatranexponering identifierats hos en patient med hög blödningsrisk, rekommenderas en reducerad dos på 220 mg taget som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen. I de fall kliniskt relevant blödning uppstår bör behandlingen avbrytas.

För patienter med gastrit, esofagit eller gastroesofageal reflux bör en dossänkning övervägas på grund av den förhöjda risken för större gastrointestinal blödning (se tabell 2 ovan och avsnitt 4.4).

##### *Nedsatt njurfunktion*

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

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild njurfunktionsnedsättning (CrCL 50 – ≤ 80 ml/min). För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL 30–50 ml/min) är den rekommenderade dabigatranetexilatdosen också 300 mg taget som en kapsel à 150 mg två gånger om dagen. Dock ska en dosreduktion, till 220 mg taget som en kapsel à 110 mg två gånger om dagen, övervägas för patienter med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.4 och 5.2). Noggrann klinisk övervakning rekommenderas för patienter med njurfunktionsnedsättning.

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

Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig användning av amiodaron eller kinidin (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Dossänkningar rekommenderas för patienter som får verapamil samtidigt (se tabell 2 ovan samt avsnitt 4.4 och 4.5). I dessa fall ska dabigatranetexilat och verapamil tas vid samma tidpunkt.

#### *Vikt*

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2) men noggrann klinisk övervakning av patienter med en kroppsvikt < 50 kg 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 prevention av stroke eller systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAf).

#### **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.

**Dabigatranetexilat kapslar 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 dabigatranetexilat kapslar är baserad på patientens vikt och ålder såsom visas i tabell 4. 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 4: Enkeldos 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 kapsel och en 150 mg kapsel eller en 110 mg kapsel och två 75 mg kapslar
- 220 mg: två 110 mg kapslar

185 mg: en 75 mg kapsel och 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/1,73 m<sup>2</sup> är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Patienter med eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ska behandlas med dosen enligt tabell 4.

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.

## Administreringsätt

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 och 6.6).

### **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 m<sup>2</sup> 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 färskfryst plasma, koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke-aktiverat), rekombinant faktor VIIa eller trombocytkoncentrat (se även avsnitt 4.9).

I kliniska studier var dabigatranetexilat förknippat med högre frekvens av större gastrointestinal blödning. En ökad risk sågs hos äldre (≥ 75 år) för dosregimen 150 mg två gånger dagligen.

Ytterligare riskfaktorer (se även tabell 5) består av samtidig medicinering med trombocyttaggregationshämmare såsom klopidogrel och acetylsalicylsyra (ASA) eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) samt vid förekomst av esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux.



## Risikfaktorer

Tabell 5 summerar faktorer som kan öka risken för blödning.

**Tabell 5: Faktorer som kan öka risken för blödning**

	Risikfaktorer
Farmakodynamiska och kinetiska faktorer	Ålder $\geq$ 75 år
Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	<u>Betydande:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Måttlig njurfunktionsnedsättning hos vuxna patienter (CrCL 30–50 ml/min)</li><li>• Starka P-gp-hämmare (se avsnitt 4.3 och 4.5)</li><li>• Samtidig administrering med svaga till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor, se avsnitt 4.5)</li></ul> <u>Mindre:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Låg kroppsvikt (&lt; 50 kg) hos vuxna patienter</li></ul>
Farmakodynamiska interaktioner (se avsnitt 4.5)	<ul style="list-style-type: none"><li>• ASA och andra trombocyttaggregationshämmare såsom klopidogrel</li><li>• NSAID</li><li>• SSRI eller SNRI</li><li>• Andra läkemedel som kan påverka hemostas</li></ul>
Sjukdomar/ingrepp som innebär särskilda risker för blödning	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningar</li><li>• Trombocytopeni eller funktionella trombocytdefekter</li><li>• Nyligen genomförd biopsi eller större trauma</li><li>• Bakteriell endokardit</li><li>• Esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux</li></ul>

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, trombocyttaggregationshämmare, 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 5 ovan). Särskild försiktighet ska iaktas 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 6 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 6: Gränsvärden vid dalvärde för koagulationstest för vuxna patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk**

Test (dalvärde)	Indikation	
	Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi	Strokeprevention vid förmaksflimmer och DVT/LE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200

ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	Inga data	> 3
aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	> 1,3	> 2
INR	Bör ej utföras	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.

Patienter kan fortsätta använda dabigatranetexilat under elkonvertering. Det finns inga data tillgängliga för behandling med dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen hos patienter som genomgår kateterablation för förmaksflimmer (se avsnitt 4.2).

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 när snabb reversering av dabigatranetexilats antikoagulerande effekt krävs hos vuxna patienter. 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. Risker 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 7 summerar riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos vuxna patienter.

**Tabell 7: Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp för 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 8.

**Tabell 8: Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos pediatrika patienter**

Njurfunktion (eGFR i ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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 hematom kan vara ökad vid traumatisk eller upprepad 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 hematom krävs för dessa patienter.

### Postoperativ fas

Behandling med dabigatranetexilat bör återupptas/påbörjas 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 5), 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 i 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.

## Hjärtinfarkt

I fas III-studien RE-LY (strokeprevention vid förmaksflimmer, se avsnitt 5.1) var den totala förekomsten av hjärtinfarkt 0,82 % per år för dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen, 0,81 % per år för dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen respektive 0,64 % per år för warfarin, en ökning av relativ risk för dabigatran på 29 % och 27 % jämfört med warfarin. Den största absoluta risken för hjärtinfarkt sågs i följande undergrupper med jämförbar relativ risk, oberoende av terapi: patienter med tidigare hjärtinfarkt, patienter  $\geq 65$  år med antingen diabetes eller hjärtkärlsjukdom, patienter med ejektionsfraktion i vänster kammare  $< 40$  % och patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning. Vidare sågs en högre risk för hjärtinfarkt hos patienter som samtidigt behandlades med ASA plus klopidogrel eller enbart klopidogrel.

I de tre DVT/LE fas III-studierna med aktiv kontroll rapporterades en högre frekvens av hjärtinfarkt hos patienter som fick dabigatranetexilat än hos de som fick warfarin: 0,4 % jämfört med 0,2 % i korttidsstudierna RE-COVER och RE-COVER II; och 0,8 % jämfört med 0,1 % i långtidsstudien RE-MEDY. Ökningen var statistiskt signifikant i denna studie ( $p = 0,022$ ).

I RE-SONATE-studien som jämförde dabigatranetexilat mot placebo var förekomsten av hjärtinfarkt 0,1 % hos patienter som fick dabigatranetexilat och 0,2 % hos patienter som fick placebo.

## Patienter med aktiv cancer (DVT/LE, pediatrik VTE)

Säkerhet och effekt har inte fastställts för DVT/LE-patienter med aktiv cancer. Det finns begränsade data om effekt och säkerhet för pediatrika patienter med aktiv cancer.

## Pediatrik 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.

## Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **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 9) 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 9: 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 <sub>0-∞</sub> - och C <sub>max</sub> -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 <sub>0-∞</sub> - och C <sub>max</sub> -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 itraconazol 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 iaktas vid samtidig användning (se avsnitt 4.2 och 4.4)</i>	
Verapamil	När dabigatranetexilat (150 mg) administrerades samtidigt med oralt verapamil, ökade C <sub>max</sub> 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).  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 <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> med cirka 1,9 gånger och AUC med cirka 1,7 gånger) eller vid administrering av flera doser verapamil (ökning av C <sub>max</sub> med cirka 1,6 gånger och AUC med cirka 1,5 gånger).  Ingen betydelsefull interaktion sågs då verapamil gavs 2 timmar efter dabigatranetexilat (ökning av C <sub>max</sub> med cirka 1,1 gånger och AUC med cirka 1,2 gånger). Detta förklaras av att dabigatran absorberas fullständigt inom 2 timmar.
Amiodaron	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).
Kinidin	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 kinindosering (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Klaritromycin	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.
Tikagrelor	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.  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.  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.
Posakonazol	Posakonazol hämmar också P-gp till viss del, men har inte studerats kliniskt. Försiktighet bör iaktas när dabigatranetexilat administreras samtidigt med posakonazol.
<i><u>Inducerare av P-gp</u></i>	
<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.
<i><u>Proteashämmare såsom ritonavir</u></i>	
<i>Samtidig användning rekommenderas inte</i>	

t.ex. ritonavir och dess kombinationer med andra proteashämmare	Påverkar P-gp (antingen som hämmare eller inducerare). Dessa har inte studerats tillsammans med dabigatranetexilat, varför samtidig användning med dabigatranetexilat inte rekommenderas.
<i>P-gp-substrat</i>	
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 trombocytaggregationshämmande 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 sulfipyrazon (se avsnitt 4.4).

Från de data som samlades in i fas III-studien RE-LY (se avsnitt 5.1) observerades att samtidig användning av andra orala eller parenterala antikoagulantia ökar risken för större blödning både för dabigatranetexilat och warfarin med ungefär 2,5 gånger, i huvudsak i samband med byte från ett antikoagulantium till ett annat (se avsnitt 4.3). Dessutom, samtidig användning av trombocyttaggregationshämmande läkemedel, ASA eller klopidogrel ungefär fördubblade blödningsfrekvensen för både dabigatranetexilat och warfarin (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 10: Interaktioner med antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande läkemedel**

NSAID	NSAID givet som tillfällig analgesi har inte förknippats med någon ökad blödningsrisk tillsammans med dabigatranetexilat. I RE-LY-studien sågs kronisk användning av NSAID öka 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 trombocyttaggregation (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 11: Övriga interaktioner**

<i>Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller selektiva serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	SSRI och SNRI ökade blödningsrisken i alla behandlingsgrupper i RE-LY.
<i>Substanser som påverkar pH i magsäcken</i>	
Pantoprazol	När dabigatran administrerades samtidigt med pantoprazol, observerades en minskning av AUC för dabigatran med ca 30 %. Pantoprazol och andra protonpumpshämmare (PPI) administrerades samtidigt med dabigatran i kliniska studier men samtidig PPI-användning verkade inte minska dabigatrans 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-enzym. Därför förväntas inga relaterade läkemedelsinteraktioner med dabigatran.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida under behandling med Dabigatran etexilate Orion.

#### Graviditet

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

Gravida kvinnor ska inte behandlas med Dabigatran etexilate Orion 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 Dabigatran etexilate Orion.

## 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 råtta 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.

Totalt upplevde omkring 9 % av patienterna som behandlades efter elektiv höft- eller knäledsoperation (korttidsbehandling i upp till 42 dagar), 22 % av patienterna som fick preventiv behandling av stroke och systemisk embolism vid förmaksflimmer (långtidsbehandling i upp till tre år), 14 % av patienterna som behandlades för DVT/LE och 15 % av patienterna som behandlades förebyggande mot DVT/LE-biverkningar.

De händelser som rapporterades oftast var blödningar som förekom hos ca 14 % av patienterna vid korttidsbehandling efter elektiv höft- eller knäprotesoperation, hos 16,6 % hos patienterna med förmaksflimmer som fick förebyggande långtidsbehandling mot stroke och systemisk embolism och hos 14,4 % av de vuxna patienter som behandlades för DVT/LE. Vidare förekom blödning hos 19,4 % av patienterna i den DVT/LE-förebyggande studien, RE-MEDY (vuxna patienter), och hos 10,5 % av patienterna i den DVT/LE-förebyggande RE-SONATE-studien (vuxna patienter).

Eftersom patientpopulationerna för de tre olika indikationerna inte är jämförbara och blödningshändelser drabbar olika organsystem, följer en summerande beskrivning, i tabeller 13-17 nedan, av större blödning och blödning fördelat per indikation.

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

#### Tabell över biverkningar

Tabell 12 visar biverkningar som identifierats från studier och från uppföljning av läkemedlet efter godkännandet för indikationerna primär VTE-profylax efter höft- eller knäprotesoperation, prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med hjärtflimmer, DVT/LE-behandling och förebyggande av DVT/LE. 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		
	Primär VTE-prevention efter höft- eller knäprotesoperation	Prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer	DVT/LE behandling och förebyggande av DVT/LE
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Anemi	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Minskat hemoglobin	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Trombocytopeni	Sällsynta	Mindre vanliga	Sällsynta
Minskat hematokrit	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Neutropeni	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Agranulocytos	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Immunsystemet</b>			
Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Utslag	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Pruritus	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Angioödem	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Urtikaria	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Bronkialspasm	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Intrakraniell blödning	Sällsynta	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Blodkärl</b>			
Hematom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sårblödning	Mindre vanliga	-	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Näsblödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hemoptys	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>			
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Buksmärta	Sällsynta	Vanliga	Mindre vanliga
Diarré	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Dyspepsi	Sällsynta	Vanliga	Vanliga
Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Hemorroidblödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magsår inklusive sår i esofagus	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Gastroesofagit	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Kräkning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sväljsvårigheter	Sällsynta	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Lever och gallvägar</b>			

Avvikande leverfunktioner/ leverfunktionstest	Vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt ALAT	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt ASAT	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzzymer	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad			
Hudblödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Alopeci	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Hemartros	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar			
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Blödning vid injektionsstället	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Blödning vid kateter	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Bloodblandad flytning	Sällsynta	-	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			
Traumatisk blödning	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsstället	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Postoperativt hematom	Mindre vanliga	-	-
Postoperativ blödning	Mindre vanliga	-	-
Postoperativ anemi	Sällsynta	-	-
Sekretion efter ingrepp	Mindre vanliga	-	-
Sårsekretion	Mindre vanliga	-	-
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 ockult 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).

## Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

Tabell 13 visar antal (%) patienter som erfar blödningsbiverkning under den behandlingsperiod som de får profylaktisk behandling mot VTE i de två pivotala kliniska prövningarna, sorterat per dos.

**Tabell 13: Antal (%) patienter som erfar blödningsbiverkning**

	Dabigatranetexilat 150 mg en gång dagligen N (%)	Dabigatranetexilat 220 mg en gång dagligen 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)

## Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer

Tabell 14 visar blödningshändelser fördelat på större blödning och blödning i den pivotala studien som utvärderade prevention av tromboembolisk stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer.

**Tabell 14: Blödningshändelser i en studie som utvärderade prevention av tromboembolisk stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer**

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
Större blödning	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniell blödning	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Gastrointestinal blödning	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Fatal blödning	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Mindre blödning	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Blödning av något slag	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Försökspersoner randomiserade till dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen eller 150 mg två gånger dagligen hade signifikant lägre risk för livshotande blödning och intrakraniell blödning jämfört med warfarin ( $p < 0,05$ ). Båda dosstyrkorna av dabigatranetexilat hade också en statistiskt signifikant lägre total blödningsfrekvens. Försökspersoner som randomiserade till dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen hade en signifikant lägre risk för större blödningar jämfört med warfarin (riskkvot 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). Försökspersoner som randomiserades till dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen hade signifikant högre risk för större gastrointestinala blödningar jämfört med warfarin (riskkvot 1,48 [ $p = 0,0005$ ]). Denna effekt sågs framför allt hos patienter  $\geq 75$  år.

Den kliniska nyttan av dabigatran i avseendet prevention av stroke och systemisk embolism samt minskad risk för intrakraniell blödning jämfört med warfarin kvarstår för individuella undergrupper, till exempel njurfunktionsnedsättning, ålder, samtidig användning av trombocyt aggregationshämmare eller P-gp-hämmare. Även om vissa patientundergrupper får ökad risk för allvarlig blödning på grund av behandling med ett antikoagulantium, så är den större blödningsrisken med dabigatran orsakad av gastrointestinal blödning, vilket vanligtvis uppstår inom de första 3–6 månaderna efter insättning av behandling med dabigatranetexilat.

Tabell 15 visar blödningshändelser i de poolade pivotala studierna RE-COVER och RE-COVER II som utvärderade behandling av DVT och LE. I de poolade studierna var de primära säkerhetsmåten större blödning, större eller kliniskt relevant blödning samt blödning av något slag, signifikant lägre än för warfarin vid en nominell alfanivå på 5 %.

**Tabell 15: Blödningshändelser i studierna RE-COVER och RE-COVER II som utvärderade behandling av DVT och LE**

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin	Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)
Patienter inkluderade i säkerhetsanalys	2 456	2 462	
Större blödningshändelser	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Intrakraniell blödning	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Större gastrointestinal blödning	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Livshotande blödning	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Blödning av något slag	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Gastrointestinal blödning av något slag	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Blödningshändelser för båda behandlingarna räknades från första intag av dabigatranetexilat eller warfarin efter avslutad parenteral behandling (endast den orala behandlingsperioden). Detta inkluderar alla blödningshändelser som inträffade under behandling med dabigatranetexilat. Alla blödningshändelser som inträffade under warfarinbehandling inkluderades, utom de som inträffade under den period där warfarin- och parenteral behandling överlappade.

Tabell 16 visar blödningar i den pivotala RE-MEDY-studien som utvärderade förebyggande av DVT och LE. Vissa blödningshändelser (större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar; blödning av något slag) var signifikant lägre vid en nominell alfanivå på 5 % hos patienter som fått dabigatranetexilat i jämförelse med de som fått warfarin.

**Tabell 16: Blödningshändelser i RE-MEDY studien som utvärderade förebyggande av DVT och LE**

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin	Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)
Behandlade patienter	1 430	1 426	
Större blödningshändelser	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Intrakraniell blödning	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Kan ej beräknas*
Större gastrointestinal blödning	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Kan ej beräknas*
Livshotande blödning	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Kan ej beräknas*
Större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)

Blödning av något slag	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Gastrointestinal blödning av något slag	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87, 2,20)

\* Riskkvot kan inte uppskattas då händelse inte förekom i någon kohort eller behandling

Tabell 17 visar blödningshändelser i den pivotala studien RE-SONATE som utvärderade förebyggande av DVT och LE. Frekvensen av kombinationen större blödningar/kliniskt relevanta blödningar samt frekvensen av blödning av något slag var signifikant lägre vid en nominell alfanivå på 5 % hos patienter som fått placebo i jämförelse med de som fått dabigatranetexilat.

**Tabell 17: Blödningshändelser i studien RE-SONATE som utvärderade förebyggande av DVT och LE**

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Riskkvot i jämförelse med placebo (95 % KI)
Behandlade patienter	684	659	
Större blödningshändelser	2 (0,3 %)	0	Kan ej beräknas*
Intrakraniell blödning	0	0	Kan ej beräknas*
Större gastrointestinal blödning	2 (0,3 %)	0	Kan ej beräknas*
Livshotande blödning	0	0	Kan ej beräknas*
Större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Blödning av något slag	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Gastrointestinal blödning av något slag	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46, 12,27)

\* Riskkvot kan inte uppskattas då det inte fanns någon händelse i någon behandling

### 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 patienterår 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 18 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 18: Biverkningar**

	Frekvens
Organklass/föredragen term	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
Neutropeni	Mindre vanliga
Agranulocytos	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	
Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga
Utslag	Vanliga
Pruritus	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
Angioödem	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 (födelse 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 till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 blödnigen 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 volymersättning.

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 belägg 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 symtomatisk 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 hydrolysis i plasma och lever. Dabigatran är en potent, kompetitiv, reversibel direkt trombinhämmare 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 trombocyttaggregation.

#### 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 trombinhämmare.

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 försiktig 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 6).

#### 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.

#### Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller fler riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Geometriskt medeltoppvärde för dabigatrankoncentration i plasma vid steady state mätt omkring 2 timmar efter 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen, var 175 ng/ml med en spridning från 117–275 ng/ml (mellan 25:e till 75:e percentilen). Det geometriska medelvärdet för dalkoncentrationen av dabigatran, mätt mot slutet av doseringsintervallet på morgonen (det vill säga 12 timmar efter en kvälldos på 150 mg dabigatran) var i genomsnitt 91,0 ng/ml, med spridning från 61,0–143 ng/ml (mellan 25:e till 75:e percentilen).

För patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) som behandlades med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen för prevention av stroke och systemisk embolism

- var plasmakoncentrationer av dabigatran uppmätt vid dalvärde (10–16 timmar efter senaste dos) omkring 200 ng/ml för den 90:e percentilen
- motsvarade en ECT-förlängning på 103 sekunder vid dalvärde (10–16 timmar efter senaste dos) ungefär en trefaldig förhöjning mot övre gräns för normalvärde vid den 90:e percentilen
- motsvarade en aPTT-kvot större än tvåfaldig övre gräns för normalvärde (aPTT-förlängning på omkring 80 sekunder) vid dalvärde (10–16 timmar efter senaste dos) observationer vid den 90:e percentilen

#### Behandling av DVT och LE, och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna

Hos patienter som behandlades mot DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen, var det geometriska medelvärdet för dalkoncentrationen av dabigatran, mätt inom 10–16 timmar efter dosering, vid slutet av doseringsintervallet (dvs. 12 timmar efter kvälldosen av 150 mg dabigatran)

59,7 ng/ml med en spridning från 38,6–94,5 ng/ml (25:e–75:e percentilen). För behandling av DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen

- var plasmakoncentrationer av dabigatran uppmätt vid dalvärde (10–16 timmar efter senaste dos) omkring 146 ng/ml för den 90:e percentilen
- motsvarade en ECT-förlängning på 74 sekunder vid dalvärdet (10–16 timmar efter senaste dos) ungefär 2,3 gångers förhöjning jämfört med utgångsvärdet vid den 90:e percentilen
- var aPTT vid dalvärdet (10–16 timmar efter senaste dos) 62 sekunder vid den 90:e percentilen vilket motsvarar 1,8 gånger jämfört med utgångsvärdet.

Hos patienter som behandlades för förebyggande av återkommande DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen finns inga farmakokinetiska data tillgängliga.

### 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 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 19). Bättre resultat sågs med dosen 220 mg för vilken punktestimatet av större VTE var något bättre än för enoxaparin (tabell 19).

De kliniska studierna har genomförts i en patientpopulation med medelåldern > 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 19.

Data för effektmåttet total VTE och mortalitet av alla orsaker visas i tabell 20. Data för effektmåttet blödningar som bedöms vara större visas i tabell 21 nedan.

**Tabell 19: Analys av större VTE och VTE-relaterad mortalitet under behandlingsperioden i de ortopediska operationsstudierna RE-MODEL och RE-NOVATE**

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg en gång dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg en gång dagligen	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 20: Analys av total VTE och mortalitet av alla orsaker under behandlingsperioden i de ortopediska operationsstudierna RE-NOVATE och RE-MODEL**

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg en gång dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg en gång dagligen	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 21: Större blödningshändelser fördelade på behandling i studierna RE-MODEL och RE-NOVATE**

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg en gång dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg en gång dagligen	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)

*Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer*

Klinisk evidens för dabigatrans effekt härrör från RE-LY-studien (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), som var en multicenter-, multinationell, randomiserad parallellgruppsstudie med två blindade doseringar av dabigatranetexilat (110 mg och 150 mg två gånger dagligen) jämfört med en öppen studie av warfarin hos förmaksflimmerpatienter med måttlig till hög risk för stroke och systemisk embolism. Det främsta syftet med studien var att avgöra om dabigatranetexilat var icke-underlägsen warfarin för att minska förekomsten av det sammansatta effektmåttet stroke och systemisk embolism. Statistisk överlägsenhet analyserades också.

I RE-LY-studien randomiserades totalt 18 113 patienter med en medelålder på 71,5 år och genomsnittlig CHADS2-poäng 2,1. Patientpopulationen var till 64 % män; 70 % var kaukasier och 16 % asiater. För patienter som randomiserats till warfarin var den genomsnittliga procentuella tiden inom terapeutiskt intervall (TTR) (INR 2–3) 64,4 % (median TTR 67 %).

RE-LY-studien visade att dabigatranetexilat vid dosen 110 mg två gånger dagligen var icke-underlägsen warfarin för prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer, med en minskad risk för intrakraniell blödning, total blödning och större blödning. Dosen 150 mg två gånger dagligen reducerade risk för ischemisk och hemorragisk stroke, vaskulär död, intrakraniell blödning och total blödning signifikant jämfört med warfarin. Frekvensen större blödning med denna dos var jämförbar med warfarin. Frekvensen för hjärtinfarkt var något ökad med dabigatranetexilat 110 mg eller 150 mg två gånger dagligen jämfört med warfarin (riskkvot 1,29;  $p = 0,0929$  respektive 1,27;  $p = 0,1240$ ). Med förbättrad INR-monitorering sågs en minskning av dabigatranetexilats fördelar jämfört med warfarin.

Tabeller 22–24 visar i detalj huvudresultaten i den övergripande populationen:

**Tabell 22: Analys av första stroke eller systemisk embolism (primära effektmått) under RE-LY-studietiden**

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
Stroke och/eller systemisk embolism			
Incidenser (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
p-värde för överlägsenhet	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% refererar till årlig händelsefrekvens

**Tabell 23: Analys av första händelse av ischemisk eller hemorragisk stroke under RE-LY-studietiden**

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
<b>Stroke</b>			
Incidenser (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p-värde	0,3553	0,0001	
<b>Systemisk embolism</b>			
Incidenser (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
p-värde	0,3099	0,1582	
<b>Ischemisk stroke</b>			
Incidenser (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p-värde	0,3138	0,0351	
<b>Hemorragisk stroke</b>			
Incidenser (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p-värde	0,0001	< 0,0001	

% refererar till årlig händelsefrekvens

**Tabell 24: Analys av mortalitet av alla orsaker och kardiovaskulär överlevnad under RE-LY-studietiden**

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
<b>Mortalitet av alla orsaker</b>			
Incidenser (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
p-värde	0,1308	0,0517	
<b>Vaskulär mortalitet</b>			
Incidenser (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	

p-värde	0,2081	0,0430	
---------	--------	--------	--

% refererar till årlig händelsefrekvens

Tabell 25–26 visar resultat av primärt effekt- och säkerhetsmått i relevanta undergrupper:

För de primära effektmått stroke och systemisk embolism identifierades inga undergrupper (det vill säga ålder, vikt, kön, njurfunktion, etnicitet etc.) med en avvikande riskkvot jämfört med warfarin.

**Tabell 25: Riskkvot och 95 % konfidensintervall för stroke/systemisk embolism fördelat på undergrupper**

Effektmått	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen mot warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen mot warfarin
Ålder (år)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
≥ 65 och < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL (ml/min)		
≥ 30 och < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
≥ 50 och < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

För det primära säkerhetsmålet större blödning fanns en interaktion mellan behandlingseffekt och ålder. Den relativa blödningsrisken för dabigatran i jämförelse med warfarin ökade med åldern. Den relativa risken var högst för patienter ≥ 75 år. Samtidig användning av trombocyt aggregationshämmarna ASA eller klopidogrel ungefär fördubblar frekvensen av större blödningshändelse för både dabigatranetexilat och warfarin. Det fanns ingen signifikant påverkan på behandlingseffekt för undergrupperna njurfunktion och CHADS2-poäng.

**Tabell 26: Riskkvot och 95 % KI för större blödning fördelat på undergrupper**

Effektmått	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen mot warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen mot warfarin
Ålder (år)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
≥ 65 och < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL (ml/min)		
≥ 30 och < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
≥ 50 och < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Användning av ASA	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Användning av klopidogrel	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

*RELY-ABLE (en multicenter-, långtids- och förlängningsstudie med dabigatranbehandling hos patienter med förmaksflimmer som slutförde RE-LY-studien)*

Förlängningen av RE-LY-studien (RELY-ABLE) gav ytterligare säkerhetsinformation för en kohort av patienter som fortsatte med samma dosering av dabigatranetexilat som i RE-LY-studien. Patienter var lämpliga för RELY-ABLE-studien om de inte avbrutit behandlingen med studieläkemedlet permanent vid det sista besöket i RE-LY-studien. De inkluderade patienterna fortsatte att få samma dubbelblindade dos av dabigatranetexilat som de randomiserats till i RE-LY, i upp till 43 månaders



uppföljning efter RE-LY (totalt medelvärde för uppföljning RE-LY + RELY-ABLE var 4,5 år). 5 897 patienter inkluderades, vilket motsvarar 49 % av patienterna som ursprungligen randomiserats till att få dabigatranetexilat i RE-LY-studien och 86 % av alla valbara patienter till RELY-ABLE-studien.

Under de ytterligare 2,5 åren av behandling i RELY-ABLE, med en maximal exponering på över 6 år (total exponering i RE-LY + RELY-ABLE), bekräftades den långsiktiga säkerhetsprofilen för de båda testade doserna av dabigatranetexilat, 110 mg och 150 mg två gånger dagligen. Inga nya säkerhetsfynd observerades.

Frekvensen av händelser, inklusive större blödning och andra blödningshändelser, var överensstämmande med de som sågs i RE-LY.

#### *Data från icke-interventionsstudier*

I en icke-interventionsstudie (GLORIA-AF) samlades data avseende säkerhet och effekt in prospektivt (i studiens andra fas) hos patienter nyligen diagnostiserade med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) som fick dabigatranetexilat i en verklig miljö. Studien inkluderade 4 859 patienter som fick dabigatranetexilat (55 % behandlade med 150 mg två gånger dagligen, 43 % behandlade med 110 mg två gånger dagligen och 2 % behandlade med 75 mg två gånger dagligen). Patienter följdes upp under 2 år. Genomsnittliga CHADS2- och HAS-BLED-poäng var 1,9 respektive 1,2. Genomsnittlig uppföljningstid under behandling var 18,3 månader. Större blödning uppkom hos 0,97 per 100 patientår. Livshotande blödning rapporterades hos 0,46 per 100 patientår, intrakraniell blödning hos 0,17 per 100 patientår och gastrointestinal blödning hos 0,60 per 100 patientår. Stroke uppkom hos 0,65 per 100 patientår.

Dessutom var dabigatranetexilat i en icke-interventionsstudie [Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157–164] på över 134 000 äldre patienter med NVAF i USA (som gav över 37 500 patientårs uppföljningstid under behandling) (84 % av patienterna behandlade med 150 mg två gånger per dag, 16 % av patienterna behandlade med 75 mg två gånger per dag) associerat med en minskad risk för ischemisk stroke (riskkvot 0,80, 95 % konfidensintervall [KI] 0,67–0,96), intrakraniell blödning (riskkvot 0,34, KI 0,26–0,46) och mortalitet (riskkvot 0,86, KI 0,77–0,96) och ökad risk för gastrointestinal blödning (riskkvot 1,28, KI 1,14–1,44) jämfört med warfarin. Ingen skillnad påvisades för större blödning (riskkvot 0,97, KI 0,88–1,07).

Dessa observationer i verkliga miljöer överensstämmer med den fastställda säkerhets- och effektprofilen för dabigatranetexilat i RE-LY-studien för denna indikation.

#### *Patienter som genomgått perkutan koronarintervention (PCI) med stentning*

En prospektiv, randomiserad, öppen studie med blindat effektmått (PROBE) (fas IIIb) för att utvärdera dubbelterapi med dabigatranetexilat (110 mg eller 150 mg två gånger dagligen) plus klopidogrel eller tikagrelor (P2Y12-antagonist) jämfört med trippelterapi med warfarin (justerad till INR 2,0–3,0) plus klopidogrel eller tikagrelor och ASA genomfördes på 2 725 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgått en PCI med stentning (RE-DUAL PCI). Patienter randomiserades till dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen, dubbelterapi med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen eller trippelterapi med warfarin. Äldre patienter utanför USA ( $\geq 80$  år för samtliga länder,  $\geq 70$  år för Japan) randomiserades till gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg eller till gruppen som fick trippelterapi med warfarin. Det primära effektmåttet var ett kombinerat effektmått för större blödningar enligt ISTH:s definition eller kliniskt relevant icke-större blödningshändelse.

Incidensen av det primära effektmåttet var 15,4 % (151 patienter) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg jämfört med 26,9 % (264 patienter) i gruppen som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,52; 95 % KI 0,42, 0,63;  $p < 0,0001$  för icke-underlägsenhet [non-inferiority] och  $p < 0,0001$  för överlägsenhet) och 20,2 % (154 patienter) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 150 mg jämfört med 25,7 % (196 patienter) i motsvarande grupp som fick

trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,72; 95 % KI 0,58, 0,88;  $p < 0,0001$  för icke-underlägsenhet och  $p = 0,002$  för överlägsenhet). Som del av den deskriptiva analysen var större blödningshändelser enligt TIMI-skalan (Thrombolysis In Myocardial Infarction) lägre i båda grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat än i gruppen som fick trippelterapi med warfarin: 14 händelser (1,4 %) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg jämfört med 37 händelser (3,8 %) i gruppen som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,37; 95 % KI 0,20, 0,68;  $p = 0,002$ ) och 16 händelser (2,1 %) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 150 mg jämfört med 30 händelser (3,9 %) i motsvarande grupp som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,51; 95 % KI 0,28, 0,93;  $p = 0,03$ ). Båda grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat hade lägre frekvens av intrakraniell blödning än motsvarande grupp som fick trippelterapi med warfarin: 3 händelser (0,3 %) i gruppen som fick dubbelterapi med 110 mg dabigatranetexilat jämfört med 10 händelser (1,0 %) i gruppen som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,30; 95 % KI 0,08, 1,07;  $p = 0,06$ ) och 1 händelse (0,1 %) i gruppen som fick dubbelterapi med 150 mg dabigatranetexilat jämfört med 8 händelser (1,0 %) i motsvarande grupp som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,12; 95 % KI 0,02, 0,98;  $p = 0,047$ ). Incidensen av effektmåttet som var en kombination av dödsfall, tromboemboliska händelser (hjärtinfarkt, stroke eller systemisk embolism) eller oplanerad revaskularisering i de två grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat tillsammans var icke-underlägsna jämfört med gruppen som fick trippelbehandling med warfarin (13,7 % jämfört med 13,4 %; riskkvot 1,04; 95 % KI: 0,84, 1,29;  $p = 0,0047$  för icke-underlägsenhet). Inga statistiska skillnader sågs mellan de enskilda komponenterna i effektmåtten mellan grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat respektive trippelterapi med warfarin.

Denna studie visade att dubbelterapi med dabigatranetexilat och en P2Y12-antagonist signifikant minskar risken för blödning jämfört med trippelbehandling med warfarin, med icke-underlägsenhet för en kombination av tromboemboliska händelser, hos patienter med förmaksflimmer som genomgått en PCI med stentning.

#### Behandling av DVT och LE hos vuxna (DVT/LE-behandling)

Effekt och säkerhet undersöktes i två multicenter, randomiserade, dubbelblinda, upprepade parallellgruppstudier: RE-COVER och RE-COVER II. Dessa studier jämförde dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen mot warfarin (mål-INR 2,0–3,0) hos patienter med akut DVT och/eller LE. Det främsta syftet med studien var att avgöra om dabigatranetexilat var icke-underlägsen (non-inferior) warfarin på att minska förekomsten av det primära effektmåttet som var en kombination av återkommande symtomatisk DVT och/eller LE samt relaterade dödsfall inom den 6 månader långa behandlingstiden.

I de poolade RE-COVER och RE-COVER II-studierna randomiserades totalt 5 153 patienter och 5 107 behandlades.

Behandlingstiden med fast dos av dabigatran var 174,0 dagar utan övervakning av koagulationen. För patienter som randomiserats till warfarin var mediantiden inom det terapeutiska intervallet (INR 2,0-3,0) 60,6 %.

Studierna visade att behandling med dabigatranetexilat, 150 mg två gånger dagligen, var icke-underlägsen (non-inferior) warfarin (non-inferiority marginal för RE-COVER och RE-COVER II: 3,6 för skillnad i risk och 2,75 för riskkvot).

**Tabell 27: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för de poolade studierna RE-COVER och RE-COVER II**

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Behandlade patienter	2 553	2 554

Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % konfidensintervall)	1,09 (0,77, 1,54)	
Sekundära effektmått		
Återkommande symtomatisk VTE och dödsfall av alla orsaker	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % konfidensintervall	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Symtomatisk DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % konfidensintervall	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Symtomatisk LE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % konfidensintervall	0,70, 1,54	0,67, 1,49
VTE-relaterade dödsfall	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % konfidensintervall	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Dödsfall av alla orsaker	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % konfidensintervall	1,49, 2,62	1,52, 2,66

#### Förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (förebyggande av DVT/LE)

Två randomiserade, dubbelblinda parallellgruppstudier utfördes med patienter som tidigare fått antikoagulationsbehandling. I RE-MEDY, en warfarinkontrollerad studie, inkluderades patienter som redan behandlats i 3 till 12 månader som hade behov av fortsatt antikoagulationsbehandling och i RE-SONATE, en placebokontrollerad studie, inkluderades patienter som redan behandlats i 6 till 18 månader med vitamin K-hämmare.

Syftet med RE-MEDY-studien var att jämföra säkerhet och effekt hos oralt dabigatranetexilat (150 mg två gånger dagligen) med warfarin (mål-INR 2,0–3,0) för långtidsbehandling och förebyggande av återkommande, symtomatisk DVT och/eller LE. Totalt randomiserades 2 866 patienter och 2 856 patienter behandlades. Behandlingstiden med dabigatranetexilat var mellan 6 och 36 månader (median 534,0 dagar). För patienter som randomiserats till warfarin var mediantiden inom det terapeutiska intervallet (INR 2,0–3,0) 64,9 %.

RE-MEDY-studien visade att behandling med dabigatranetexilat, 150 mg två gånger dagligen, var icke-underlägsen warfarin (non-inferiority-marginal: 2,85 för risikkvot och 2,8 för skillnad i risk).

**Tabell 28: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för RE-MEDY-studien**

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Behandlade patienter	1 430	1 426
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % konfidensintervall)	1,44 (0,78, 2,64)	
non-inferiority-marginal	2,85	
Patienter med händelse vid 18 månader	22	17
Kumulativ risk vid 18 månader (%)	1,7	1,4

Riskskillnad i jämförelse med warfarin (%)	0,4	
95 % konfidensintervall		
non-inferiority-marginal	2,8	
Sekundära effektmått		
Återkommande symtomatisk VTE och dödsfall av alla orsaker	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % konfidensintervall	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Symtomatisk DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % konfidensintervall	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Symtomatisk LE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % konfidensintervall	0,34, 1,28	0,11, 0,82
VTE-relaterade dödsfall	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Dödsfall av alla orsaker	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % konfidensintervall	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Syftet med RE-SONATE-studien var att utvärdera om dabigatranetexilat var överlägset placebo på att förbygga återkommande symtomatisk DVT och/eller LE hos patienter som redan fullföljt 6 till 18 månaders behandling med VKA. Den avsedda behandlingen var 6 månader med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen utan behov av kontroll.

RE-SONATE-studien visade att dabigatranetexilat var överlägset placebo på att förbygga återkommande symtomatisk DVT/LE inklusive oförklarlig död, med en riskreduktion från 5,6 % till 0,4 % (relativ riskreduktion på 92 % baserat på riskkvot) under behandlingsperioden ( $p < 0,0001$ ). Samtliga sekundära och känslighetsanalyser av det primära effektmåttet och alla sekundära effektmått visade att dabigatranetexilat var överlägset placebo.

Studien innefattade observationsuppföljning under 12 månader efter avslutad behandling. Efter avslutad behandling med studieläkemedlet kvarstod effekten till uppföljningsperiodens slut, vilket tyder på att den initiala behandlingseffekten av dabigatranetexilat bibehölls. Ingen rebound-effekt observerades. Vid uppföljningsperiodens slut var frekvensen VTE-händelser hos patienter som behandlats med dabigatranetexilat 6,9 % jämfört med 10,7 % i placebogruppen (riskkvot 0,61 (95 % KI 0,42, 0,88),  $p = 0,0082$ ).

**Tabell 29: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för RE-SONATE-studien**

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Placebo
Behandlade patienter	681	662
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riskkvot i jämförelse med placebo (95 % konfidensintervall)	0,08 (0,02, 0,25)	
p-värde för överlägsenhet	< 0,0001	
Sekundära effektmått		
Återkommande symtomatisk VTE och dödsfall av alla orsaker	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % konfidensintervall	0,09, 1,28	3,97, 7,62

Symtomatisk DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % konfidensintervall	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Symtomatisk LE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,82	1,16, 3,52
VTE-relaterade dödsfall	0 (0)	0 (0)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Oförklarliga dödsfall	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Dödsfall av alla orsaker	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,54	0,04, 1,09

### Kliniska studier av profylax av tromboembolism hos patienter med hjärtklaffproteser

I en fas II-studie undersöktes dabigatranetexilat och warfarin på totalt 252 patienter som nyligen genomgått kirurgiskt byte till mekanisk hjärtklaff (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 klaffprostestromboser) 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

#### Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för dabigatran för alla grupper av den pediatrika populationen för indikationen primär profylax av VTE hos patienter som har genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled och indikationen prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) (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 dabigatran var ca 6,5 %.

Efter oral administrering av dabigatran 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 30.

### 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 30: 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 blodflödeshastighet på 300 ml/min. Dabigatrans antikoagulerande aktivitet minskade med minskande plasmakoncentrationer och PK/PD-förhållandet påverkades inte av denna procedur.

Median CrCL i RE-LY-studien var 68,4 ml/min. Nära hälften (45,8 %) av patienterna i RE-LY hade CrCL > 50 – < 80 ml/min. Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL mellan 30 och 50 ml/min) hade plasmakoncentrationer av dabigatran som var i genomsnitt 2,29 och 1,81 gånger högre före respektive efter dos jämfört med patienter utan njurfunktionsnedsättning (CrCL ≥ 80 ml/min).

Median CrCL i RE-COVER-studien var 100,4 ml/min. 21,7 % av patienterna hade mild njurfunktionsnedsättning (CrCL > 50 – < 80 ml/min) och 4,5 % hade måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL mellan 30 och 50 ml/min). Patienter med mild och måttlig njurfunktionsnedsättning hade vid steady state i medel 1,8 respektive 3,6 gånger högre plasmakoncentrationer av dabigatran före dos jämfört med patienter med CrCL > 80 ml/min. I RE-COVER II fanns liknande värden för CrCL.

Median CrCL var 99,0 ml/min respektive 99,7 ml/min i RE-MEDY- och RE-SONATE-studierna. 22,9 % respektive 22,5 % av patienterna hade CrCL > 50 – < 80 ml/min och 4,1 % respektive 4,8 % hade CrCL mellan 30 och 50 ml/min i RE-MEDY och RE-SONATE-studierna.

#### 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 patienter med en kroppsvikt på > 100 kg jämfört med 50–100 kg. Majoriteten (80,8 %) av försökspersonerna låg i intervallet  $\geq 50$  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. För kvinnliga förmaksflimmerpatienter var dalvärden och koncentrationer efter dos i genomsnitt 30 % högre. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

### 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  
Talk  
Hydroxipropylcellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

#### Kapselhölje

Titandioxid  
Hypromellos

#### Svart tryckfärg

Shellack  
Propylenglykol (E1520)  
Svart järnoxid  
Kaliumhydroxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Alu/Alu/LDPE/PES blister förpackade i kartong.  
Förpackningsstorlekar: 10, 30, 60, 100 och 180 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

38509

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.11.2023