

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dabigatran etexilate Glenmark 110 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää dabigatraanieteksilatimesilaattia määrän, joka vastaa 110 mg:aa dabigatraanieteksilatimesilaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kapseli, jossa on pinkki, läpinäkymätön kansiosa ja runko-osa; koko 0 (n. 22 mm). Kapseliin on painettu merkintä ”DA110”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäistä eteisvärinää ja vähintään yksi riskitekijä, kuten aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA); ikä ≥ 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 aikuisilla.

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriisilla potilailla alkaen 8-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin.

Iän mukaiset lääkemuo-dot, ks. kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Dabigatran etexilate Glenmark -kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatriisille potilaille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina.

Alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon on muita potilaan ikään sopivia lääkemuo-toja (päälystettyjä rakeita), joita voidaan käyttää heti kun lapsi kykenee nauttimaan pehmeää ruokaa.

Lääkemuo-dosta toiseen siirryttäessä lääkärin määräämää annosta voi olla tarpeen muuttaa. Lapselle tulee määrätä asianmukaisen lääkemuo-don annostaulukossa mainittu, lapsen painoon ja ikään perustuva annos.

Laskimotromboembolioiden primaaripreventio ortopedisen kirurgian yhteydessä

Suosittelut dabigatraanieteksilaaattiansiannot ja hoidon kesto laskimotromboembolioiden primaaripreventiossa ortopedisen kirurgian yhteydessä on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Annossuositukset ja hoidon kesto laskimotromboembolioiden primaaripreventiossa ortopedisen kirurgian yhteydessä

	Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1–4 tuntia leikkauksen päättymisen jälkeen	Ylläpitoaloin aloitus ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä	Ylläpitoaloin kesto
Polven elektiivisen tekonivelleikkauksen jälkeen	Yksi 110 mg:n dabigatraanieteksilaaatti-kapseli	220 mg dabigatraanieteksilaaattia eli kaksi 110 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa	10 vrk
Lonkan elektiivisen tekonivelleikkauksen jälkeen			28–35 vrk
<u>Annoksen pienentämistä suositellaan</u>			
Potilaat, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min)	Yksi 75 mg:n dabigatraanieteksilaaatti-kapseli	150 mg dabigatraanieteksilaaattia eli kaksi 75 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa	10 vrk (polven tekonivelleikkaus) tai 28–35 vrk (lonkan tekonivelleikkaus)
Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia*, amiodaronia tai kinidiiniä			
75-vuotiaat tai sitä vanhemmat potilaat			

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

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

Munuaisten toiminnan arviointi ennen dabigatraanieteksilaaattihoidon aloittamista ja sen aikana

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

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

Munuaisten toiminnan arvioinnissa (kreatiniinipuhdistuma ml/min) käytetään Cockcroft–Gaultin menetelmää.

Unohtunut annos

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

Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulaatiohoitoon: 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 annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon (esim. laskimoon annettava fraktioimaton hepariini) lopettamisen yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Iäkkäät

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

Paino

Kliinistä kokemusta käytöstä 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 laskimotromboembolioiden primaaripreventioon pediatrisille potilaille, joille on tehty lonkan tai polven elektiivinen tekonivelleikkaus.

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäistä eteisvärinää ja vähintään yksi riskitekijä (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla) **Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito ja SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisy aikuisilla (SLT/KE)**

Suosittelut dabigatraanieteksiläattiannokset käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla, SLT ja KE on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Annossuositukset käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla, SLT ja KE

	Annossuositus
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäistä eteisvärinää ja vähintään yksi riskitekijä (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla)	300 mg eli yksi 150 mg:n dabigatraanieteksiläattikapseli kahdesti vuorokaudessa
Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito ja SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisy aikuisilla (SLT/KE)	300 mg eli yksi 150 mg:n dabigatraanieteksiläattikapseli kahdesti vuorokaudessa, kun potilasta on ensin hoidettu parenteraalisella antikoagulantilla vähintään viisi päivää
<u>Annoksen pienentämistä suositellaan</u>	
≥ 80-vuotiaat potilaat	220 mg/vrk eli yksi 110 mg:n dabigatraanieteksiläattikapseli kahdesti vuorokaudessa
Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia	
<u>Annoksen pienentämistä on harkittava</u>	
75–80-vuotiaat potilaat	Dabigatraanieteksiläatin vuorokausiannos 300 mg tai 220 mg pitää valita yksilöllisen tromboemboliariskin tai verenvuotoriskin arvioinnin perusteella
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	

SLT:n/KE:n hoidossa suositus ottaa dabigatraanieteksiläattia 220 mg/vrk eli yksi 110 mg:n kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa perustuu farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin analyyseihin, eikä sitä ole tutkittu tässä kliinisessä asetelmassa. Katso lisätiedot jäljempänä sekä kohdissa 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2.

Jos dabigatraanieteksilääkitykseen liittyy siedettävyysoongelmia, potilasta on neuvottava ottamaan heti yhteys hoitavaan lääkäriin, jotta eteisvärinään liittyvien aivohalvauksen ja systeemisten embolioiden ehkäisyyn tai SLT:n/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 laskemalla kreatiniinipuhdistuma ennen dabigatraanieteksilääkityksen aloittamista, jotta potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), voidaan jättää hoidon ulkopuolelle (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).
- Munuaisten toiminta pitää myös arvioida, 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 (kuten hypovolemia, kuivuminen, ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

Munuaisten toiminnan arvioinnissa (kreatiniinipuhdistuma ml/min) käytetään Cockcroft–Gaultin menetelmää.

Hoidon kesto

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

Taulukko 3: Hoidon kesto käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla ja SLT/KE

Käyttöaihe	Hoidon kesto
Aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla	Hoito on pitkäaikainen.
SLT/KE	Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti, kun hoidon hyödyt verenvuotoriskiä nähden on arvioitu huolellisesti (ks. kohta 4.4). Lyhytkestoisen hoidon (vähintään kolme kuukautta) perusteita ovat ohimenevät riskitekijät (esim. äskettäinen leikkaus, vamma, liikkumattomuus). Pitkäaikaisen hoidon perusteita ovat pysyvät riskitekijät tai idiopaattinen SLT tai KE.

Unohtunut annos

Unohtunut dabigatraanieteksilääkityksen annos voidaan ottaa, jos seuraavaan hoito-ohjelman mukaiseen 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 keskustelematta lääkärin kanssa. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos potilaalle kehittyy maha-suolikanavan oireita, kuten dyspepsiaa (ks. kohta 4.8).

Hoidon vaihtaminen

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulaatiohoitoon: 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 annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon (esim. laskimoon annettava fraktioimaton hepariini) lopettamisen yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoitoon:

K-vitamiiniantagonistihoitoon aloittamisajankohta tulee mukauttaa kreatiniinipuhdistumaan seuraavasti:

- Kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 ml/min: K-vitamiiniantagonisti aloitetaan kolme päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista.
- Kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 50$ ml/min: K-vitamiiniantagonisti aloitetaan kaksi päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista.

Koska dabigatraanieteksilaatti voi vaikuttaa INR-arvoon, INR kuvastaa K-vitamiiniantagonistin vaikutusta parhaiten vasta, kun dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamisesta on kulunut vähintään kaksi päivää. Siihen asti INR-arvoja pitää tulkita varoen.

K-vitamiiniantagonistihoitoon vaihtaminen dabigatraanieteksilaattihoitoon:

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

Rytminsiirto (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla)

Dabigatraanieteksilaattihoitoa voidaan jatkaa rytminsiirron aikana.

Eteisvärinän katetriablaatio (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla)

Dabigatraanieteksilaattihoidosta annoksella 110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ei ole tietoa.

Perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) ja stenttaus (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla)

Potilaille, joilla on ei-läppäperäistä eteisvärinää ja joille tehdään PCI ja stenttaus, voidaan antaa dabigatraanieteksilaattia yhdessä trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkevalmisteiden kanssa hemostaasin saavuttamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen tälle potilasryhmälle, ks. taulukko 2 edellä.

Potilaat, joilla on verenvuotoriski

Suurentuneen verenvuotoriskin potilaita (ks. kohdat 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2) pitää seurata tarkoin kliinisesti (verenvuodon tai anemian merkkien varalta). Annosta muutetaan lääkärin harkinnan mukaan

yksilöllisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. taulukko 2 edellä). Hyytymistutkimukset (ks. kohta 4.4) saattavat auttaa tunnistamaan potilaat, joilla verenvuotoriski on suurentunut liiallisen dabigatraanialtistuksen vuoksi. Jos dabigatraanialtistuksen havaitaan olevan liiallista suuren verenvuotoriskin potilaalla, pienennetty annossuositus on 220 mg eli yksi 110 mg:n kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos kliinisesti relevanttia verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä.

Jos potilaalla on gastriitti, esofagiitti tai ruokatorven refluksitauti, voidaan harkita annoksen pienentämistä, sillä maha-suolikanavan merkittävän verenvuodon riski on suurentunut (ks. taulukko 2 edellä ja kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Dabigatraanieteksilääkitys 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 dabigatraanieteksilääkitysannos on myös 300 mg eli yksi 150 mg:n kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa. Kuitenkin potilaille, joilla on suuri verenvuotoriski, tulisi harkita dabigatraanieteksilääkitysannoksen pienentämistä 220 mg:aan eli yhteen 110 mg:n kapseliin kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Dabigatraanieteksilääkityksen käyttö yhdessä heikkojen ja kohtalaisten 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 edellä ja kohdat 4.4 ja 4.5). Dabigatraanieteksilääkitys 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 seuranta (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää dabigatraanieteksilääkitystä pediatrisille potilaille käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-läppäperäistä eteisvärinää.

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisilla potilailla

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

Dabigatraanieteksilääkityskapselit otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, yksi annos aamulla ja yksi illalla. Annokset otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä. 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.

Painon ja iän yhdistelmille, joita ei ole mainittu annostaulukossa, ei voida antaa annossuositusta.

Taulukko 4: Dabigatraanieteksilaatin kerta-annos ja vuorokauden kokonaisannos milligrammoina (mg) potilaan painon kilogrammoina (kg) ja iän mukaan

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

Kerta-annokset, joita varten on käytettävä usean kapselin yhdistelmää:

- 300 mg: kaksi 150 mg:n kapselia tai neljä 75 mg:n kapselia
- 260 mg: yksi 110 mg:n ja yksi 150 mg:n kapseli tai yksi 110 mg:n ja kaksi 75 mg:n kapselia
- 220 mg: kaksi 110 mg:n kapselia
- 185 mg: yksi 75 mg:n 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 laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) tulee arvioida Schwartzin kaavalla (kreatiniinin mittaukseen käytettävä menetelmä on tarkistettava paikalliselta laboratoriolta).

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

Potilaita, joiden eGFR-arvo on \geq 50 ml/min/1,73 m², pitää hoitaa taulukon 4 mukaisilla annoksilla.

Hoidon aikana munuaistoiminta pitää arvioida tietyissä kliinisissä tilanteissa, kun epäillään, että munuaisten toiminta voi heiketä (kuten hypovolemia, kuivuminen, ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita jne.).

Hoidon kesto

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

Unohtunut annos

Unohtunut dabigatraanieteksilaattiannos voidaan ottaa, jos seuraavaan hoito-ohjelman mukaiseen annokseen on vielä vähintään 6 tuntia. Jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia, unohtunut annos on jätettävä väliin.

Unohtunutta kerta-annosta ei saa milloinkaan korvata kaksinkertaisella annoksella.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulaatiohoitoon: 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 annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon (esim. laskimoon annettava fraktioimaton hepariini) lopettamisen yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoidon: Potilaiden tulee aloittaa K-vitamiiniantagonistihoidon kolme päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista. Koska dabigatraanieteksilaatti voi vaikuttaa INR-arvoon, INR 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 tyhjään mahaan. Kapselit pitää niellä kokonaisina 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 (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) aikuispotilailla
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² pediatriisilla potilailla
- Jatkuva kliinisesti merkityksellinen 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 suonikohjut, 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) tai 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 oletetaan 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 varoitukset

Verenvuotoriski

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

Aikuispotilaille henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä spesifinen vastalääke (idarusionsumabi). Dabigatran etexilate Glenmark -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi seteissä. Idarusionsumabin tehoa ja turvallisuutta pediatrisille potilaille ei ole varmistettu. Dabigatraani poistuu hemodialysissa. Aikuispotilaille muita mahdollisia vaihtoehtoja ovat tuore kokoveri tai jääplasma, hyytymistekijäkonsentraatit (aktivoituneet tai ei aktivoituneet), rekombinantti hyytymistekijä VIIa tai trombosyyttikonsentraatit (ks. myös kohta 4.9).

Kliinisissä tutkimuksissa dabigatraanieteksilätin käytön yhteydessä esiintyi tavanomaista enemmän merkittäviä ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Riski oli suurentunut iäkkäillä (≥ 75 -vuotiailla) potilailla annoksella 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Muita riskitekijöitä (ks. myös taulukko 5) olivat samanaikainen trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkevalmisteiden, kuten klopidogreelin ja asetyyylisalisyylihapon (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

	Riskitekijä
Farmakodynaamiset ja -kineettiset tekijät	Ikä ≥ 75 vuotta
Plasman dabigatraanipitoisuutta suurentavat tekijät	<p><u>Merkittävät tekijät:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aikuispotilaiden kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) • Voimakkaat P-gp:n estäjät (ks. kohdat 4.3 ja 4.5) • Samanaikainen hoito heikoilla tai kohtalaisilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori, ks. kohta 4.5) <p><u>Toissijaiset tekijät:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aikuispotilaiden pieni ruumiinpaino (< 50 kg)

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkevalmisteet, kuten klopidogreeli • Tulehduskipulääkkeet • SSRI-lääkkeet tai SNRI-lääkkeet • Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none"> • Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai trombosyyttien toimintahäiriöt • Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma • Bakteeriendokardiitti • Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti

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 pediatriassa 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:t, trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkevalmisteet, SSRI- ja SNRI-lääkkeet, ks. kohta 4.5) vaativat tarkkaa hyöty-riskiarviointia. Dabigatraanieteksiläattia tulee antaa vain, jos hyöty on suurempi kuin hoitoon liittyvät verenvuotoriskit.

Pediatriassa 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 5 edellä). Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun dabigatraanieteksiläattia annetaan samanaikaisesti verapamiilin, amiodaronin, kinidiinin tai klaritromysiinin (P-gp:n estäjiä) kanssa, erityisesti jos potilaalla esiintyy verenvuotoa ja etenkin jos potilaalla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.5).

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

Dabigatraanieteksiläatihoidon lopettaminen

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

Jos vaikeita verenvuotoja ilmenee, hoito pitää keskeyttää ja verenvuodon alkuperä tutkia, ja spesifisen vastalääkkeen (idarusitsumabi) käyttöä voidaan harkita aikuispotilaille. Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta pediatriisille potilaille ei ole varmistettu. Dabigatraani poistuu hemodialyysissa.

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, dabigatraanihoidon antikoagulaatiovasteen mittaaminen saattaa auttaa havaitsemaan liian suuren dabigatraanialistuksen, 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 dabigatraanieteksiläätia käyttävillä potilailla, ja väärää positiivisia INR-arvojen kohoamisia on raportoitu. Siksi INR-testejä ei pidä tehdä.

Taulukossa 6 on esitetty hyytymiskokeiden jäännöspitoisuuksilla aikuispotilaille mitatut raja-arvot, jotka saattavat liittyä isäntyneeseen vuotoriskiin. Pediatriisten potilaiden raja-arvoja ei tunneta (ks. kohta 5.1).

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

Testi (jäännöspitoisuus)	Käyttöaihe	
	Laskimotromboembolioiden primaaripreventio ortopedisen kirurgian yhteydessä	Aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla 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 tavallista suurempi, jos dabigatraanieteksiläätia käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatraanieteksiläätihoidon tilapäistä keskeyttämistä.

Dabigatraanieteksiläätihoidon voidaan jatkaa rytminsiirron aikana. Tietoja ei ole saatavilla dabigatraanieteksiläätihoidosta 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 keskeytetään tilapäisesti toimenpidettä varten. Dabigatraanin puhdistuma saattaa olla hitaampaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (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

Dabigatraanieteksiläaatiohoito on keskeytettävä tilapäisesti. Kun antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, aikuispotilaalle on käytettävissä dabigatraanin spesifinen vastalääke (idarusitsumabi). Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta pediatrialle potilaille ei ole varmistettu. Dabigatraani poistuu hemodialyysissa.

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

Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

Dabigatraanieteksiläaatiohoito on keskeytettävä tilapäisesti. Mikäli mahdollista, leikkausta/toimenpidettä on viivytettävä siihen saakka, kunnes viimeisestä annoksesta on kulunut vähintään 12 tuntia. Jos leikkausta ei voida viivyttaa, verenvuotoriski saattaa suurentua. Verenvuotoriskiä ja toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava keskenään.

Elektiiviset leikkaukset

Jos mahdollista, dabigatraanieteksiläaatiohoito on keskeytettävä vähintään 24 tuntia ennen invasiivista tai kirurgista toimenpidettä. Potilaan verenvuotoriskin ollessa tavallista suurempi tai merkittävän leikkauksen yhteydessä, kun vaaditaan täydellistä hemostaasia, pitää harkita dabigatraanieteksiläaatiohoidon keskeyttämistä 2–4 vuorokautta ennen leikkausta.

Taulukossa 7 on yhteenveto hoidon keskeyttämisperiaatteista ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilaalle.

Taulukko 7: Hoidon keskeyttämisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilaille

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma, ml/min)	Arvioitu puoliintumisaika (tuntia)	Dabigatraanieteksiläaatiohoito on keskeytettävä 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 keskeyttämisperiaatteista ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatrialle potilaille.

Taulukko 8: Hoidon keskeyttämisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatrialle potilaille

Munuaistoiminta (eGFR, ml/min/1,73 m ²)	Dabigatraanihoidon keskeyttäminen ennen elektiivistä leikkausta
> 80	24 tuntia ennen

50–80	2 vrk ennen
< 50	Näitä potilaita ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3).

Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/lumbaalipunktio

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

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

Postoperatiivinen vaihe

Dabigatraanieteksilätihoitoa tulee jatkaa / hoito 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) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Potilaat, joilla on suuri leikkauskuolleisuusriski ja tromboembolisten tapahtumien sisäisiä riskitekijöitä

Tietoa dabigatraanieteksilätiin tehosta ja turvallisuudesta näille potilaille on vain vähän, ja siksi heitä pitää hoitaa varoen.

Lonkkamurtumaleikkaus

Dabigatraanieteksilätiin 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 tutkimuksiin. Tästä potilasryhmästä ei ole hoitokokemusta, joten dabigatraanieteksilätiin käyttöä tässä ryhmässä ei suositella. Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla oletetaan 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 plasman dabigatraanipitoisuutta, ja sitä pitää välttää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Potilaat, joilla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

Suun kautta otettavia suoria antikoagulantteja, mukaan lukien dabigatraanieteksilätiä, 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-vitamiiniantagonistihoido.

Sydäninfarkti

Faasin III RE-LY-tutkimuksessa (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla, ks. kohta 5.1) sydäninfarktien kokonaisilmaantuvuus oli ryhmässä dabigatraanieteksilaatti 110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 0,82 %/vuosi, ryhmässä dabigatraanieteksilaatti 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 0,81 %/vuosi 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 ≥ 65 vuotta ja joko diabetes tai sepelvaltimotauti, vasemman kammion ejektiofraktio < 40 % ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Tavallista 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 dabigatraanieteksilaattia 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 RE-MEDY-tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa suurenema oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,022$).

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Transportteriyhteisvaikutukset

Dabigatraanieteksilaatti on effluksitransportteri P-gp:n substraatti. P-gp:n estäjien (ks. taulukko 9) samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti plasman dabigatraanipitoisuutta.

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 $AUC_{0-\infty}$ -arvon 2,38-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 2,35-kertaiseksi suun kautta otetun 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja $AUC_{0-\infty}$ -arvon 2,53-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 2,49-kertaiseksi

	toistuvan, kerran vuorokaudessa otetun 400 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen.
Dronedaroni	Kun dabigatraanieteksilaattia ja dronedaronia annettiin samanaikaisesti, dabigatranin $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni noin 2,4-kertaiseksi ja C_{max} -arvo noin 2,3-kertaiseksi toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 400 mg:n dronedaroniannoksen jälkeen ja $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni noin 2,1-kertaiseksi ja C_{max} -arvo 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 lisäävän dabigatraanialtistusta, ja se voi suurentaa verenvuotoriskiä.
<i>Samanaikaista käyttöä ei suositella</i>	
Takrolimuusi	Takrolimuusin P-gp:tä estävän vaikutuksen <i>in vitro</i> on todettu olevan samantasoinen kuin itrakonatsolin ja siklosporiinin. Dabigatraanieteksilaattia ei ole kliinisesti tutkittu yhdessä takrolimuusin kanssa. Vähäiset kliiniset tiedot käytöstä toisen P-gp:n substraatin (everolimuusin) kanssa kuitenkin viittaavat siihen, että takrolimuusin P-gp:n esto on heikompaa kuin mitä on havaittu 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, dabigatranin C_{max} ja AUC suurentuivat, 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 verapamiilia tunti ennen dabigatraanieteksilaatin ottoa (C_{max} suureni noin 2,8-kertaiseksi ja AUC noin 2,5-kertaiseksi). Vaikutus väheni asteittain annettaessa hitaasti vapautuvaa verapamiilia (C_{max} suureni noin 1,9-kertaiseksi ja AUC noin 1,7-kertaiseksi) tai annettaessa useampia annoksia verapamiilia (C_{max} suureni noin 1,6-kertaiseksi ja AUC noin 1,5-kertaiseksi). Kun verapamiilia annettiin kaksi tuntia dabigatraanieteksilaatin jälkeen, ei havaittu merkittävää yhteisvaikutusta (C_{max} suureni noin 1,1-kertaiseksi ja AUC noin 1,2-kertaiseksi). Tämä selittyy sillä, että dabigatraani imeytyy täydellisesti kahdessa tunnissa.
Amiodaroni	Kun Dabigatran etexilate Glenmark -valmistetta annettiin samanaikaisesti amiodaronin kanssa (600 mg:n kerta-annos suun kautta), amiodaronin ja sen aktiivisen metaboliitin desetyyliamiodaronin imeytymisen määrä ja nopeus pysyivät pääosin muuttumattomina. Dabigatranin AUC suureni noin 1,6-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,5-kertaiseksi. Amiodaronin pitkä puoliintumisaika huomioon ottaen yhteisvaikutuksen mahdollisuus saattaa kestää viikkoja amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Kinidiini	Kinidiiniä annettiin 200 mg:n annos joka toinen tunti aina 1 000 mg:n kokonaisannokseen saakka. Dabigatraanieteksilaattia annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa kolmena peräkkäisenä päivänä, kolmantena päivänä joko kinidiinin kanssa tai ilman. Dabigatranin $AUC_{t,ss}$ suureni keskimäärin 1,53-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,56-kertaiseksi, kun kinidiiniä annettiin samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Klaritromysiini	Kun klaritromysiiniä (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) annettiin yhdessä dabigatraanieteksilaatin kanssa terveille vapaaehtoisille, AUC suureni noin 1,19-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,15-kertaiseksi.
Tikagrelori	Kun kerta-annos 75 mg dabigatraanieteksilaattia annettiin samanaikaisesti 180 mg:n suuruisen tikagrelorin latausannoksen kanssa, dabigatraanin AUC suureni 1,73-kertaiseksi ja C_{max} 1,95-kertaiseksi. Toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 90 mg:n tikagreloriannoksen jälkeen dabigatraanialtistus kasvoi C_{max} -arvon osalta 1,56-kertaiseksi ja AUC:n osalta 1,46-kertaiseksi. Annettaessa samanaikaisesti tikagrelorin 180 mg:n latausannos ja 110 mg dabigatraanieteksilaattia vakaan tilan dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ suureni 1,49-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,65-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon. Kun tikagrelorin 180 mg:n latausannos annettiin kaksi tuntia 110 mg:n dabigatraanieteksilaattiannoksen jälkeen, vakaan tilan dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ suureni vain 1,27-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ vain 1,23-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon. Tätä porrastettua antoa suositellaan, kun tikagrelorihoito aloitetaan latausannoksella. Annettaessa samanaikaisesti 90 mg tikagreloria kaksi kertaa vuorokaudessa (ylläpitoannos) ja 110 mg dabigatraanieteksilaattia vakioitu dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ suureni 1,26-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,29-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon.
Posakonatsoli	Myös posakonatsoli estää P-gp:tä jossain määrin, mutta sitä ei ole kliinisesti tutkittu. Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen ja posakonatsolin yhtäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
<i>P-gp:n indusoijat</i>	
<i>Samanaikaista käyttöä tulee välttää</i>	
Esim. rifampisiini, mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamatsepiini tai fenytoiini	Samanaikainen käyttö todennäköisesti pienentää dabigatraanipitoisuutta. Koeolosuhteissa indusoijana käytetyn rifampisiinin anto etukäteen annoksella 600 mg kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan pienensi dabigatraanin huippupitoisuutta 65,5 % ja kokonaisaltistusta 67 %. Indusoiva vaikutus väheni ja dabigatraanialtistus oli lähellä viitealuetta seitsemäntenä päivänä rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen. Hyötyosuuden kasvua ei enää havaittu seuraavan seitsemän päivän aikana.
<i>Proteaasinestäjät, kuten ritonaviiri</i>	
<i>Samanaikaista käyttöä ei suositella</i>	
Esim. ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaasinestäjien kanssa	Nämä vaikuttavat P-gp:n toimintaan (joko inhiboivat tai indusoivat). Niitä ei ole tutkittu ja siksi niiden samanaikaista käyttöä Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen kanssa ei suositella.
<i>P-gp:n substraatti</i>	
Digoksiini	Annettaessa Dabigatran etexilate Glenmark -valmistetta samanaikaisesti digoksiinin kanssa tutkimuksessa, jossa oli mukana 24 tervettä henkilöä, ei havaittu muutoksia digoksiinialtistuksessa eikä kliinisesti relevantteja muutoksia dabigatraanialtistuksessa.

Antikoagulantit ja trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkevalmisteet

Seuraavista hoidoista, jotka voivat suurentaa verenvuotoriskiä, ei ole tai on vain vähän kokemusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti dabigatraanieteksilaaatin 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 dabigatraanieteksilaaatilla että varfariinilla noin 2,5-kertaiseksi, useimmiten tilanteissa, joissa antikoagulantti vaihdetaan toiseen (ks. kohta 4.3). Sen lisäksi trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkevalmisteiden ASAn tai klopidogreelin samanaikainen käyttö noin kaksinkertaisti merkittävien verenvuotojen määrän sekä dabigatraanieteksilaaatilla 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 aggregaatiota estävien lääkevalmisteiden kanssa

Tulehduskipulääkkeet (NSAID:t)	On osoitettu, että lyhytaikaiseen kivunlievitykseen käytettävät NSAID-lääkkeet yhdessä dabigatraanieteksilaaatin kanssa eivät suurena verenvuotoriskiä. RE-LY-tutkimuksessa pitkäaikainen NSAID-lääkkeiden käyttö suurensi verenvuotoriskiä noin 50 % sekä dabigatraanieteksilaaatin että varfariinin käytön yhteydessä.
Klopidogreeli	Nuorilla, terveillä, miespuolisilla, vapaaehtoisilla tutkittavilla dabigatraanieteksilaaatin ja klopidogreelin samanaikainen käyttö ei pidentänyt kapillaarista vuotoaikaa pelkkään klopidogreelihoitoon verrattuna. Dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ - ja $C_{max,ss}$ -arvot, dabigatraanin vaikutusta mittaavat hyytymistutkimukset ja klopidogreelin vaikutusta mittaava trombosyyttiaggregaation esto pysyivät myös pääosin ennallaan verrattaessa yhdistelmähoitoa monoterapioihin. Klopidogreelin 300 mg:n tai 600 mg:n latausannoksella dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ - ja $C_{max,ss}$ -arvot suurenevät noin 30–40 % (ks. kohta 4.4).
ASA	ASAn ja kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 150 mg:n dabigatraanieteksilaaattiannoksen 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 dabigatraanieteksilaaatin kanssa ei ole erityisesti tutkittu. Kun kolmen päivän enoksapariinihoidosta (40 mg kerran vuorokaudessa ihon alle) siirryttiin dabigatraaniin, dabigatraanialtistus oli 24 tunnin kuluttua viimeisestä enoksapariiniannoksesta hieman vähäisempi kuin pelkän dabigatraanieteksilaaatin annon jälkeen (220 mg:n kerta-annos). Hyytymistekijä Xa:han/IIa:han kohdistuvan vaikutuksen havaittiin olevan voimakkaampi silloin, kun dabigatraanieteksilaaatti annettiin edeltävän enoksapariinihoidon jälkeen, kuin pelkkää dabigatraanieteksilaaattihoitoa käytettäessä. Tämän katsotaan johtuvan enoksapariinihoidon vaikutuksen jatkumisesta hoidon päätyttyäkin, eikä sitä pidetä kliinisesti relevanttina. Edeltävä enoksapariinihoito ei muuttanut merkittävästi 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.
<i>Mahalaukun pH-arvoon vaikuttavat lääkkeet</i>	
Pantopratsoli	Kun Dabigatran etexilate Glenmark -valmistetta annettiin samanaikaisesti pantopratsolin kanssa, dabigatranin AUC:n havaittiin pienenevän noin 30 %. Pantopratsolia ja muita protonipumpun estäjiä (PPI) annettiin samanaikaisesti Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen kanssa kliinisissä tutkimuksissa, eikä samanaikaisella PPI-hoidolla näyttänyt olevan Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen tehoa vähentävää vaikutusta.
Ranitidiini	Ranitidiinin annolla samanaikaisesti dabigatranieteksilaatin kanssa ei ollut kliinisesti relevanttia vaikutusta dabigatranin imeytymisen määrään.

Dabigatranieteksilaatin ja dabigatranin metaboliseen profiiliin liittyvät yhteisvaikutukset

Dabigatranieteksilaatti ja dabigatran ei metaboloidu 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 Glenmark -hoidon aikana.

Raskaus

On vain vähän tietoja Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

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

Imetys

Dabigatranin vaikutuksesta imetettävään lapseen rintaruokinnan aikana ei ole kliinisiä tietoja. Rintaruokinta on lopetettava Dabigatran etexilate Glenmark -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Eläintutkimuksissa havaittiin vaikutus naaraiden hedelmällisyyteen: implantaatioiden määrä väheni ja implantaatiota edeltävä alkiokuolleisuus lisääntyi annostasolla 70 mg/kg (5-kertainen plasman dabigatraanialtistus 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 dabigatraanialtistus potilaisiin verrattuna). Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin sikiökuolleisuuden lisääntymistä emolle toksisilla annoksilla (4-kertainen plasman dabigatraanialtistus potilaisiin verrattuna).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dabigatraanietekсилаatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutuksia esiintyi kaikkiaan noin 9 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa lonkan tai polven elektiivisen leikkauksen jälkeen (enintään 42 päivää kestänyt lyhytaikainen hoito), 22 %:lla eteisvärinäpotilaista, jotka saivat hoitoa 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 ilmeni noin 14 %:lla potilaista, jotka saivat lyhytaikaista hoitoa lonkan tai polven elektiivisen tekonivelleikkauksen jälkeen, 16,6 %:lla eteisvärinäpotilaista, jotka saivat 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 jäljempänä taulukoissa 13–17.

Vaikka merkittävien tai vaikeiden verenvuotojen esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa on vähäistä, niitä saattaa esiintyä, ja vuotokohdasta riippumatta ne saattavat johtaa invalidisoitumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 12 on lueteltu haittavaikutukset, joita todettiin tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen käyttöaiheissa laskimotromboembolioiden primaaripreventio lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen, tromboembotisen aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy eteisvärinäpotilailla ja syvän laskimotukoksen (SLT) / keuhkoembolian (KE) hoito ja SLT:n/KE:n ehkäisy. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: 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 / suosittelutu termi	Laskimotromboembolioiden primaaripreventio lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy eteisvärinäpotilailla	SLT:n/KE:n hoito ja ehkäisy
Veri ja imukudos			
Anemia	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
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	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
Peräsuoliverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Peräpukamaverenvuoto	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
Nielemishäiriö	Harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen
Maksa ja sappi			

Poikkeava maksan toiminta / poikkeavat arvot maksan	Yleinen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut ALAT	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος			
Ihoverenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Alopesia	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Hemartroosi	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatie			
Urogenitaalinen verenvuoto, sisältäen verivirtsaisuuden	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Verenvuoto	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Verenvuoto katetrin kohdassa	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Verinen erite	Harvinainen	-	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Traumaattinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
Leikkauksiin	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	-	-
Toimenpiteen jälkeinen dreenerite	Harvinainen	-	.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuotoreaktiot

Dabigatraanieteksiläin 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 dabigatraanieteksiläin hoidon kuin K-vitamiiniantagonistien käytön yhteydessä. Riittävän kliinisen 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 ja antikoagulanttiin liittyvää nefropatiaa potilailla, joilla on altistavia riskitekijöitä, on ilmoitettu dabigatraanieteksilaatin käytön yhteydessä. Siksi verenvuodon mahdollisuus on otettava huomioon arvioitaessa antikoagulaatiohoitoa saavan potilaan tilaa. Aikuispotilaille on olemassa dabigatraanin spesifinen vastalääke, idarusitsumabi, hallitsemattomien verenvuotojen varalta (ks. kohta 4.9).

Laskimotromboembolioiden primaaripreventio ortopedisen kirurgian yhteydessä

Taulukossa 13 on esitetty kahdessa keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa haittavaikutuksena verenvuodon saaneiden potilaiden osuus (%) käyttöaiheessa laskimotromboembolioiden primaaripreventio annetun hoidon aikana. Tiedot on eritelty annoksen mukaan.

Taulukko 13: Haittavaikutuksena verenvuodon saaneiden potilaiden osuus (%)

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kerran vuorokaudessa N (%)	Dabigatraanieteksilaatti 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 aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäistä eteisvärinää ja vähintään yksi riskitekijä

Taulukossa 14 on esitetty verenvuototapahtumat keskeisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin tromboemبولisen aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyä eteisvärinäpotilailla. Merkittävät verenvuodot ja mikä tahansa verenvuoto esitetään erikseen.

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

	Dabigatraanieteksilaatti 110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Varfariini
Satunnaistettuja tutkimushenkilöitä	6 015	6 076	6 022
Merkittävä verenvuoto	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Kallonsisäinen verenvuoto	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Ruoansulatuskanavan verenvuoto	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Kuolemaan johtava verenvuoto	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Pieni verenvuoto	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 ryhmään dabigatraanieteksilaatti 110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa satunnaistetuilla henkilöillä merkitsevästi pienempi kuin varfariiniryhmässä [$p < 0,05$]. Myös kokonaisverenvuotomäärät olivat tilastollisesti merkitsevästi pienemmät molemmissa dabigatraanieteksilaattiryhmissä. Merkittävien verenvuotojen riski oli ryhmään dabigatraanieteksilaatti 110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa satunnaistetuilla merkitsevästi pienempi kuin varfariiniryhmässä (riskisuhde 0,81 [$p = 0,0027$]).

Merkittävien ruoansulatuskanavan verenvuotojen riski oli ryhmään dabigatraanieteksilä 150 mg kaksi kertaa 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. trombosyyttien aggregaatiota 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 dabigatraanieteksilähoiton ensimmäisten 3–6 kuukauden aikana.

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

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

Taulukko 15: Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoitoa koskevissa RE-COVER- ja RE-COVER II -tutkimuksissa esiintyneet verenvuototapahtumat

	Dabigatraanieteksilä 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Varfariini	Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 %:n luottamusväli)
Turvallisuusanalyysiin otetut potilaat	2 456	2 462	
Merkittävät verenvuototapahtumat	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Kallonsisäinen verenvuoto	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Merkittävä maha-suolikanavan verenvuoto	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Henkeä uhkaava verenvuoto	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Merkittävät verenvuototapahtumat / kliinisesti relevantit 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 alkaen dabigatraanieteksiläin tai varfariinin ensimmäisestä ottokerrasta parenteraalisen hoidon päättymisen jälkeen (pelkkä oraalinen hoitajakso). Niihin lukeutuvat kaikki dabigatraanieteksilähoiton aikana esiintyneet verenvuototapahtumat. Varfariinihoidon aikana esiintyneistä verenvuototapahtumista mukana ovat kaikki verenvuototapahtumat lukuun ottamatta niitä, jotka ilmaantuivat varfariinihoidon ja parenteraalisen hoidon päällekkäisen vaiheen aikana.

Taulukossa 16 on esitetty keskeisessä syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) ehkäisyä koskevassa RE-MEDY-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat. Joitakin

verenvuototapahtumia (merkittävät verenvuototapahtumat, kliinisesti relevantit verenvuodot, mikä tahansa verenvuoto) oli merkittävästi vähemmän dabigatraanieteksiläisiä saaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka saivat varfariinia (nimellinen alfa 5 %).

Taulukko 16: Syvän las kimotuksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) ehkäisyä koskevassa RE-MEDY-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat

	Dabigatraanieteksiläisiä 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Varfariini	Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 %:n luottamusväli)
Hoitoa saaneet potilaat	1 430	1 426	
Merkittävät verenvuototapahtumat	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Kallonsisäinen verenvuoto	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Ei laskettavissa*
Merkittävä maha- suolikanavan verenvuoto	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Ei laskettavissa*
Henkeä uhkaava verenvuoto	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Ei laskettavissa*
Merkittävät verenvuototapahtumat / kliinisesti relevantit 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 on esitetty keskeisessä syvän las kimotuksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) ehkäisyä koskevassa RE-SONATE-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat. Yhdistettyjen merkittävien verenvuototapahtumien ja kliinisesti relevanttien verenvuotojen määrä sekä mikä tahansa verenvuodon määrä oli merkittävästi pienempi lumelääkettä saaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka saivat dabigatraanieteksiläisiä (nimellinen alfa 5 %).

Taulukko 17: Syvän las kimotuksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) ehkäisyä koskevassa RE-SONATE-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat

	Dabigatraanieteksiläisiä 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke	Riskisuhde lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli)
Hoitoa saaneet potilaat	684	659	
Merkittävät verenvuototapahtumat	2 (0,3 %)	0	Ei laskettavissa*
Kallonsisäinen verenvuoto	0	0	Ei laskettavissa*
Merkittävä maha- suolikanavan verenvuoto	2 (0,3 %)	0	Ei laskettavissa*

Henkeä uhkaava verenvuoto	0	0	Ei laskettavissa*
Merkittävät verenvuototapahtumat / kliinisesti relevantit 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 dabigatraanieteksilaatin käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin agranulosytoosia ja neutropeniaa. Markkinoille tulon jälkeen haittavaikutuksia raportoidaan populaatiosta, jonka kokoa ei tunneta, joten niiden esiintyvyyttä ei voida määrittää luotettavasti. Arviot raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyydestä olivat agranulosytoosin osalta 7 tapahtumaa miljoonaa potilasvuotta kohden ja neutropenian osalta 5 tapahtumaa miljoonaa potilasvuotta kohden.

Pediatriset potilaat

Dabigatraanieteksilaatin turvallisuutta laskimotromboembolioiden hoidossa ja uusiutumisen ehkäisyssä pediatrisille potilailla tutkittiin kahdessa faasin III tutkimuksessa (DIVERSITY ja 1160.108). Kaikkiaan 328 pediatrista potilasta sai dabigatraanieteksilaattihoitoa. Potilaat saivat iän ja painon mukaan mukautetut dabigatraanieteksilaattiansiannot ikään sopivana lääkemuotona.

Yleisesti ottaen haittavaikutusprofiilin odotetaan olevan samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

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

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 18 on lueteltu haittavaikutukset, joita todettiin laskimotromboembolioiden hoitoa ja uusiutumisen ehkäisyä koskevissa tutkimuksissa pediatrisilla potilailla. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan, ja esiintyvyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: 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 / suositeltu termi	Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisilla potilailla
Veri ja imukudos	
Anemia	Yleinen
Hemoglobiinin lasku	Melko harvinainen
Trombosytopenia	Yleinen
Hematokriitin lasku	Melko harvinainen
Neutropenia	Melko harvinainen
Agranulosytoosi	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen
Ihottuma	Yleinen

Kutina	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
Angioedeema	Tuntematon
Urtikaria	Yleinen
Keuhkoputkien supistuminen	Tuntematon
Hermosto	
Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen
Verisuonisto	
Verenpurkauma	Yleinen
Verenvuoto	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Nenäverenvuoto	Yleinen
Veriyskökset	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Maha-suolikanavan verenvuoto	Melko harvinainen
Vatsakipu	Melko harvinainen
Ripuli	Yleinen
Dyspepsia	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Peräsuoliverenvuoto	Melko harvinainen
Peräpukamaverenvuoto	Tuntematon
Maha-suolikanavan haavauma, sisältäen ruokatorven haavauman	Tuntematon
Ruokatorvi- ja mahatulehdus	Melko harvinainen
Ruokatorven refluksitauti	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Nielemishäiriö	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	
Poikkeava maksan toiminta / poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Tuntematon
Kohonnut ALAT	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Yleinen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	
Ihoverenvuoto	Melko harvinainen
Alopesia	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hemartroosi	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	
Urogenitaalinen verenvuoto, sisältäen verivirtsaisuuden	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	
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 pediatriisilla potilailla kaikkiaan 7 potilaalla (2,1 %) esiintyi merkittävä verenvuototapahtuma, 5 potilaalla (1,5 %) kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuototapahtuma ja 75 potilaalla (22,9 %)

pieni verenvuototapahtuma. Verenvuototapahtumien esiintyvyys oli yleisesti suurempaa vanhimmassa ikäryhmässä (12 – < 18 vuotta: 28,6 %) kuin nuoremmissa ikäryhmissä (vastasyntyneet – < 2 vuotta: 23,3 %; 2 – < 12 vuotta: 16,2 %). Merkittävät tai vaikeat verenvuodot saattavat vuotokohdasta riippumatta johtaa invalidisoitumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suosittelua suuremmat dabigatraanieteksilääkitykset lisäävät potilaan verenvuodon vaaraa.

Jos epäillään yliannostusta, hyytymistutkimukset voivat auttaa verenvuotoriskin määrittämisessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Kalibroidun kvantitatiivisen dTT-testin 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 dabigatraanieteksilääkityksen 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 dabigatraanieteksilääkityshoito keskeytettävä ja verenvuodon lähde selvitettävä. Kliinisestä tilanteesta riippuen sopiva tukihoido, 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 (idarusitsumabi). Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatrialla 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 mahdollisesta uuden tromboemolian riskistä on saatavilla vain hyvin vähän tietoa. Hyytymiskokeiden tulokset voivat olla epäluotettavia ehdotettujen hyytymistekijäkonsentraattien annostelun jälkeen, ja siksi tuloksia pitää tulkita varauksella. Trombosyyttikonsentraattien antamista on harkittava trombosytopeniatapauksissa tai jos pitkävaikutteisia trombosyyttien aggregaatiota estäviä lääkevalmisteita on käytetty. Kaiken oireiden mukaisen hoidon on tapahduttava lääkärin arvion perusteella.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Dabigatraanieteksilähti on pienimolekyylinen aihiolääke, jolla ei ole lainkaan farmakologista vaikutusta. Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilähti 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-proteasi) mahdollistaa fibrinogeenin muuttumisen fibriniiniksi hyytymiskaskadin aikana, sen estäminen estää trombin kehittymisen. Dabigatraani estää vapaata trombiinia, fibriniin sitoutunutta trombiinia ja trombiinin aiheuttamaa trombosyyttien aggregaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Faasin II tutkimuksiin perustuen plasman dabigatraanipitoisuuden ja veren hyytymistä estävän vaikutuksen voimakkuuden 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 plasman dabigatraanipitoisuuteen. 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 partiaalinen tromboplastiiniaikatesti (APTT) on laajasti saatavilla ja antaa summittaisen arvion dabigatraanilla saavutetun antikoagulaation voimakkuudesta. APTT-testin herkkyyden on kuitenkin rajallinen, eikä sen avulla voida tarkasti määrittää antikoagulaatiovaikutusta, etenkin jos plasman dabigatraanipitoisuus 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 kuvastaa dabigatraanipitoisuutta ja voivat auttaa arvioimaan verenvuotoriskiä. Dabigatraanipitoisuuden tai koagulaatiomäärityksen kuten APTT:n 90. persentiilin ylittymisen jäännöspitoisuuksilla (APTT-testin raja-arvot, ks. kohta 4.4, taulukko 6) katsotaan viittaavan suurentuneeseen verenvuotoriskiin.

Laskimotromboembolioiden primaari-preventio ortopedisen kirurgian yhteydessä

Dabigatraanin huippupitoisuuden vakaan tilan geometrinen keskiarvo (päivän 3 jälkeen) plasmassa mitattuna noin kaksi tuntia 220 mg:n dabigatraanieteksilähtiannoksen annon jälkeen oli 70,8 ng/ml vaihteluvälin ollessa 35,2–162 ng/ml (25. – 75. persentiilin 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 (25. – 75. persentiilin vaihteluväli).

Yksinomaan kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tehdyssä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat 150 mg dabigatraanieteksilähtiä kerran

vuorokaudessa, dabigatraanin jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo mitattuna annosvälin lopussa oli keskimäärin 47,5 ng/ml vaihteluvälin ollessa 29,6–72,2 ng/ml (25. – 75. persenttiin vaihteluväli).

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

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

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

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäistä eteisvärinää ja vähintään yksi riskitekijä (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla)

Dabigatraanin huippupitoisuuden vakaan tilan geometrinen keskiarvo plasmassa mitattuna noin kaksi tuntia 150 mg:n dabigatraanieteksiläattiannoksen annon jälkeen oli 175 ng/ml vaihteluvälin ollessa 117–275 ng/ml (25. – 75. persenttiin vaihteluväli). Dabigatraanin jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo mitattuna aamulla annosvälin lopussa (12 tuntia illalla annetun 150 mg:n dabigatraaniannoksen jälkeen) oli keskimäärin 91,0 ng/ml vaihteluvälin ollessa 61,0–143 ng/ml (25. – 75. persenttiin vaihteluväli).

Ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joille annettiin aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn 150 mg dabigatraanieteksiläattia kaksi kertaa vuorokaudessa,

- plasman dabigatraanipitoisuuden 90. persenttiili, 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. persenttiin ECT:n pidentymiseen 103 sekunnilla
- normaaliin ylärajaan verrattuna yli 2-kertainen APTT-arvo juuri ennen seuraavaa annosta (10–16 tuntia edellisen annoksen jälkeen) (APTT:n pidentyminen noin 80 s) kuvastaa havaintojen 90. persenttiiliä.

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

Potilailla, jotka saivat 150 mg dabigatraanieteksiläattia kaksi kertaa vuorokaudessa SLT:n ja KE:n hoitoon, 10–16 tunnin kuluttua annoksesta mitattu dabigatraanin jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo annosteluvälin lopussa (12 tuntia illalla annetun 150 mg:n dabigatraaniannoksen jälkeen) oli 59,7 ng/ml vaihteluvälin ollessa 38,6–94,5 ng/ml (25. – 75. persenttiin vaihteluväli). Kun 150 mg dabigatraanieteksiläattia annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa SLT:n ja KE:n hoitoon,

- juuri ennen seuraavaa annosta (10–16 tuntia edellisen annoksen jälkeen) mitattu plasman dabigatraanipitoisuuksien 90. persenttiili 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. persenttiin ECT:n pitenemiseen 74 sekunnilla
- juuri ennen seuraavaa annosta (10–16 tuntia edellisen annoksen jälkeen) mitatun APTT:n 90. persenttiili oli 62 sekuntia eli 1,8-kertainen verrattuna lähtötilanteeseen.

Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla potilailta, jotka ovat saaneet 150 mg dabigatraanieteksiläattia kaksi kertaa 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 relevantteja, etnisestä taustasta riippuvia eroja.

Kliiniset kokeet laskimotromboembolioiden 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 dabigatraanieteksiläattia 1–4 tunnin kuluessa leikkauksesta ja tämän jälkeen 150 mg tai 220 mg kerran vuorokaudessa, kun hemostaasi 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 kokonaiskuolleisuuden 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 ilmaantuvuus 150 mg:n annoksella oli hieman suurempi kuin enoksapariinilla (taulukko 19). Paremmat tulokset saatiin 220 mg:n annoksella, jolla vakavien laskimotromboembolioiden piste-estimaatti oli hieman parempi kuin enoksapariinilla (taulukko 19).

Kliiniset kokeet on suoritettu potilasryhmällä, jonka keski-ikä on > 65 vuotta.

Kliinisissä faasin III 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 ”laskimotromboembolioista johtuva kuolleisuus” olivat yhteneviä ensisijaisen päätetapahtuman kanssa, ja ne on esitetty taulukossa 19.

Tiedot päätetapahtumista ”kaikki laskimotromboemboliat” ja ”mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus” on esitetty taulukossa 20. Tiedot vahvistetuista päätetapahtumista ”merkittävä verenvuoto” on esitetty jäljempänä taulukossa 21.

Taulukko 19: Vakavien las kimotromboembolioiden ja las kimotromboembolioista 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 %:n luottamusväli	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (polvi)			
N	506	527	511
Ilmaantuvuus (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin	0,73	1,08	
95 %:n luottamusväli	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

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

Tutkimus	Dabigatraanieteksiläatti 220 mg kerran vuorokaudessa	Dabigatraanieteksiläatti 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 %:n luottamusväli	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (polvi)			
N	503	526	512
Ilmaantuvuus (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin	0,97	1,07	
95 %:n luottamusväli	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

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

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

Merkittävien verenvuototapahtumien lukumäärä, N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)
---	----------	---------	---------

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäistä eteisvärinää 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 kaksi kertaa 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. Iän keskiarvo 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 dabigatraanieteksilaattia kaksi kertaa 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 kaksi kertaa 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 dabigatraanieteksilaattiannoksilla 110 mg ja 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa varfariiniin verrattuna (riskisuhde 1,29; p = 0,0929 ja vastaavasti 1,27; p = 0,1240). INR-arvojen monitorointia parantamalla dabigatraanieteksilaatilla havaitut hyödyt suhteessa varfariiniin vähenivät.

Taulukoissa 22–24 on esitetty keskeiset tulokset tutkimuksen kokonaispopulaatiosta.

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

	Dabigatraanieteksilaatti 110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kaksi kertaa 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 %:n luottamusväli)	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: RE-LY-tutkimuksen aikana ilmenneen ensimmäisen iskeemisen tai hemorragisen aivohalvauksen tiedot

	Dabigatraanieteksilatti 110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Dabigatraanieteksilatti 150 mg kaksi kertaa 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 %:n luottamusväli)	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 %:n luottamusväli)	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 %:n luottamusväli)	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 %:n luottamusväli)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-arvo	0,0001	< 0,0001	

%: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

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

	Dabigatraanieteksilatti 110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Dabigatraanieteksilatti 150 mg kaksi kertaa 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 %:n luottamusväli)	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 %:n luottamusväli)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-arvo	0,2081	0,0430	

‰: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

Taulukoissa 25–26 on esitetty 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 %:n luottamusväli eri alaryhmissä

Päätetapahtuma	Dabigatraanieteksiläatti 110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vs. varfariini	Dabigatraanieteksiläatti 150 mg kaksi kertaa 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)

Ensisijaisten 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 trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkevalmisteiden ASAn tai klopidogreelin käyttö noin kaksinkertaisti merkittävien verenvuototapahtumien määrän sekä dabigatraanieteksiläatilla että varfariinilla. Munuaistoiminta ja CHADS2-pisteet eivät vaikuttaneet hoitovaikutukseen.

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

Päätetapahtuma	Dabigatraanieteksiläatti 110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vs. varfariini	Dabigatraanieteksiläatti 150 mg kaksi kertaa 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 dabigatraanieteksilaitin 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 dabigatraanieteksilaitinannoksella 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 dabigatraanieteksilaitin RE-LY-tutkimuksessa, ja 86 % RELY-ABLE-tutkimukseen soveltuneista potilaista.

Dabigatraanieteksilaitin pitkäaikainen turvallisuusprofiili vahvistettiin molemmille tutkimusannoksille (110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 150 mg kaksi kertaa 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 dabigatraanieteksilaitin tosielämän asetelmassa. Tutkimukseen osallistui 4 859 dabigatraanieteksilaitin saavaa potilasta (55 % sai 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, 43 % sai 110 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 2 % sai 75 mg kaksi kertaa vuorokaudessa). Potilaita seurattiin kahden vuoden ajan. Keskimääräiset CHADS₂-pisteet olivat 1,9 ja keskimääräiset 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, kallonisäisten 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), dabigatraanieteksilaitin käyttöön (84 % potilaista sai lääkettä 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 16 % potilaista 75 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) liittyi pienempi iskeemisen aivohalvauksen riski (riskisuhde 0,80; 95 %:n luottamusväli 0,67; 0,96), pienempi kallonisäisen 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. Merkittävissä verenvuodoissa ei todettu eroja (riskisuhde 0,97; luottamusväli 0,88; 1,07).

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

Potilaat, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) ja stenttaus

Avoimessa, prospektiivisessä, satunnaistetussa, sokkoutetussa päätetapahtumatutkimuksessa (PROBE) (faasi IIIb), jossa arvioitiin dabigatraanieteksilaitilla (110 mg tai 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ja klopidogreelillä tai tikagrelorilla (P2Y₁₂-salpaaja) toteutettua kaksoishoitoa verrattuna varfariinilla (mukautettu INR-arvoon 2,0–3,0) sekä klopidogreelillä tai tikagrelorilla ja ASAla toteutettuun kolmoishoitoon 2 725 potilaalle, joilla oli ei-läppäperäistä eteisvärinää ja joille tehtiin PCI ja stenttaus (RE-DUAL PCI). Potilaat satunnaistettiin saamaan dabigatraanieteksilaitin 110 mg kaksi kertaa

vuorokaudessa kaksoishoidon osana, dabigatraanieteksilaattia 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa kaksoishoidon osana tai varfariinia kolmoishoidon osana. Yhdysvaltojen ulkopuolella iäkkäät potilaat (≥ 80 -vuotiaat kaikissa maissa, ≥ 70 -vuotiaat Japanissa) satunnaistettiin dabigatraanieteksilaattia 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 ei-merkittävästä verenvuototapahtumasta.

Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli 15,4 % (151 potilasta) dabigatraanieteksilaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 26,9 % (264 potilasta) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,52; 95 %:n luottamusväli 0,42; 0,63; $p < 0,0001$ yhdenveroisuudelle ja $p < 0,0001$ paremmuudelle). Vastaava ilmaantuvuus oli 20,2 % (154 potilasta) dabigatraanieteksilaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 25,7 % (196 potilasta) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,72; 95 %:n 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 dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneissa ryhmissä verrattuna ryhmään, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana: 14 tapahtumaa (1,4 %) dabigatraanieteksilaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 37 tapahtumaa (3,8 %) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,37; 95 %:n luottamusväli 0,20; 0,68; $p = 0,002$) ja 16 tapahtumaa (2,1 %) dabigatraanieteksilaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 30 tapahtumaa (3,9 %) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,51; 95 %:n luottamusväli 0,28; 0,93; $p = 0,03$). Molemmissa dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneissa ryhmissä esiintyi vähemmän kallonsisäisiä aivoverenvuotoja kuin vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana: 3 tapahtumaa (0,3 %) dabigatraanieteksilaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 10 tapahtumaa (1,0 %) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,30; 95 %:n luottamusväli 0,08; 1,07; $p = 0,06$) ja 1 tapahtuma (0,1 %) dabigatraanieteksilaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 8 tapahtumaa (1,0 %) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,12; 95 %:n 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 %:n 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 aikuisilla (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 kaksi kertaa 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.

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

Tutkimukset osoittivat, että dabigatraanieteksilähoito (150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) oli vähintään yhtä hyvä kuin varfariinihoito (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

	Dabigatraanieteksilä 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Varfariini
Hoitoa saaneet potilaat	2 553	2 554
Oireisen laskimotromboemboolian uusiutuminen ja laskimotromboembooliaan liittyvä kuolleisuus	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 %:n luottamusväli)	1,09 (0,77; 1,54)	
Toissijaiset tehon päätapahtumat		
Oireisen laskimotromboemboolian uusiutuminen ja kokonaiskuolleisuus	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95%:n luottamusväli	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Oireinen SLT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95%:n luottamusväli	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Oireinen KE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 %:n luottamusväli	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Laskimotromboembooliaan liittyvä kuolleisuus	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 %:n luottamusväli	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Kokonaiskuolleisuus	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95%:n luottamusväli	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoemboolian (KE) uusiutumisen ehkäisy aikuisilla (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-vitamiiniantagonistihoidon 6–18 kuukauden ajan.

RE-MEDY-tutkimuksen tavoitteena oli verrata suun kautta otettavan dabigatraanieteksiläin (150 mg kaksi kertaa 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. Dabigatraanieteksilähoito 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 dabigatraanieteksiläyttö (150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) oli vähintään yhtä hyvä kuin varfariinihoito (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

	Dabigatraanieteksiläyttö 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Varfariini
Hoitoa saaneet potilaat	1 430	1 426
Oireisen laskimotromboemboolian uusiutuminen ja laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 %:n luottamusväli)	1,44 (0,78; 2,64)	
non-inferiority-marginaali	2,85	
Potilaat, joilla ilmeni tapahtuma 18 kk:n kohdalla	22	17
Kumulatiivinen riski 18 kk:n kohdalla (%)	1,7	1,4
Riskiero verrattuna varfariiniin (%)	0,4	
95 %:n luottamusväli		
non-inferiority-marginaali	2,8	
Toissijaiset tehon päätapahtumat		
Oireisen laskimotromboemboolian uusiutuminen ja kokonaiskuolleisuus	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95%:n luottamusväli	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Oireinen SLT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 %:n luottamusväli	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Oireinen KE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95%:n luottamusväli	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95%:n luottamusväli	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Kokonaiskuolleisuus	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 %:n luottamusväli	0,69; 1,90	0,80; 2,07

RE-SONATE-tutkimuksen tavoitteena oli arvioida dabigatraanieteksiläytin 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 dabigatraanieteksiläyttöä kaksi kertaa vuorokaudessa 6 kuukauden ajan ilman seuranta.

RE-SONATE osoitti, että dabigatraanieteksiläyttö 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 pienentyminen 92 % riskisuhteen perusteella) hoitojakson aikana ($p < 0,0001$). Kaikki ensijaisen päätapahtuman toissijaiset analyysit ja herkkyysanalyysit ja kaikki toissijaiset päätapahtumat osoittivat dabigatraanieteksiläytin olevan lumelääkettä parempi.

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

Taulukko 29: Ensisijaisen ja toissijaisen tehon pääte tapahtumien analyysi (laskimotromboembolia sisältää SLT:n ja/tai KE:n) RE-SONATE-tutkimuksen hoidon jälkeisen jakson loppuun asti

	Dabigatraanieteksilahoido 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	Lumelääke
Hoitoa saaneet potilaat	681	662
Oireisen laskimotromboemboolian uusiutuminen ja siihen liittyvä kuolleisuus	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riskisuhde lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-arvo (paremmuus)	< 0,0001	
Toissijaiset tehon päätapahtumat		
Oireisen laskimotromboemboolian uusiutuminen ja kokonaiskuolleisuus	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 %:n luottamusväli	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Oireinen SLT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 %:n luottamusväli	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Oireinen KE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 %:n luottamusväli	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Laskimotromboembooliaan liittyvä kuolleisuus	0 (0)	0 (0)
95 %:n luottamusväli	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Selittämättömät kuolemat	0 (0)	2 (0,3 %)
95 %:n luottamusväli	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Kokonaiskuolleisuus	0 (0)	2 (0,3 %)
95 %:n luottamusväli	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Kliiniset tutkimukset tromboemboolian ehkäisyssä potilailla, joilla on sydämen tekoläppä

Faasin II tutkimuksessa tutkittiin dabigatraanieteksilahoido 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. Dabigatraanieteksilahoidolla havaittiin enemmän tromboembolisia tapahtumia (lähinnä aivohalvauksia ja symptomaattisia/asymptomaattisia tekoläppän trombooseja) sekä verenvuototapahtumia varfariiniin verrattuna. Potilailla, joille tekoläppä oli asennettu äskettäin, merkittävät verenvuodot ilmenivät lähinnä hemorragisena sydänpussin nestekertymänä, erityisesti potilailla, jotka aloittivat dabigatraanieteksilahoidon pian (3. päivänä) sydämen tekoläppäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Kliiniset kokeet laskimotromboemolioiden ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäistä eteisvärinää ja vähintään yksi riskitekijä

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen käytöstä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä, kun käyttöaiheena on laskimotromboemolioiden primaaripreventio potilailla, joille on tehty lonkan tai polven elekttiivinen tekonivelleikkaus, tai aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-läppäperäistä eteisvärinää (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Laskimotromboemolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisilla potilailla

DIVERSITY-tutkimuksessa pyrittiin osoittamaan dabigatraanieteksilaattihoidon teho ja turvallisuus laskimotromboemolioiden 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 dabigatraanieteksilaattia ikään sopivana lääkemuotona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraali-liuoksena) (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, laskimotromboemolian uusiutumattomuus sekä se, että laskimotromboemboliaan ei liity kuolleisuutta. Poissulkukriteereihin kuuluivat aktiivinen meningiitti, enkefaliitti ja kallonsisäinen paise.

Tutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 267 potilasta. Tästä joukosta 176 potilasta sai dabigatraanieteksilaattihoidon 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 satunnaistetusta potilaasta yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman kriteerit (trombin täydellinen liukeneminen, laskimotromboemolian uusiutumattomuus sekä se, että laskimotromboemboliaan ei liity kuolleisuutta) täytti 81 dabigatraanieteksilaattihoidon saanutta potilasta (45,8 %) ja 38 tavanomaista hoitoa saanutta potilasta (42,2 %). Vastaavan suuruinen ero osoitti, että dabigatraanieteksilaatti 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 tehon ensisijaisen päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden osuudet dabigatraanieteksilaattihoidon 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 %) dabigatraanieteksilaattihoidon 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 dabigatraanieteksilaattihoidon saaneiden ryhmässä 38 potilaalla (21,6 %) ja tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä 22 potilaalla (24,4 %). Yhdistetty päätetapahtuma eli vahvistettu merkittävä verenvuototapahtuma tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuototapahtuma (hoidon aikana) todettiin 6:lla (3,4 %) dabigatraanieteksilaattihoidon 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 dabigatraanieteksilaattihoidon turvallisuutta laskimotromboemolioiden 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 potilaalle annettiin iän ja painon mukaan mukautettuja annoksia dabigatraanieteksilaattia ikään sopivana lääkemuotona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraaliliuoksena) siihen asti, kun 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:n ja 12 kuukauden kohdalla. Päätetapahtumat vahvisti 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 relevantti 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 Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen suun kautta annon jälkeen oli noin 6,5 %.

Terveille vapaaehtoisille suun kautta annetun Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen jälkeen dabigatraanin farmakokineettiselle profiilille plasmassa on ominaista plasman dabigatraanipitoisuuden nopea suureneminen. C_{\max} saavutetaan 0,5–2,0 tunnin sisällä annon jälkeen.

Imeytyminen

Tutkimus, jossa arvioitiin dabigatraanieteksilaatin postoperatiivista imeytymistä 1–3 tuntia leikkauksen jälkeen, osoitti, että imeytyminen on suhteellisen hidasta verrattuna imeytymiseen terveillä vapaaehtoisilla, ja siinä esiintyi tasainen plasmapitoisuus-aikaprofiili, jossa ei ollut korkeita huippupitoisuuksia plasmassa. Leikkauksen jälkeen huippupitoisuus 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 huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 tuntia lääkevalmisteen annon jälkeen.

Ruoka ei vaikuta dabigatraanieteksilaatin 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 hydroksipropyylimetyylisekulleosasta (HPMC) valmistettua kapselikuorta. Kliinisessä käytössä kapseleiden pitää näin ollen aina olla ehjiä, jotta dabigatraanieteksilaatin hyötyosuus ei tahattomasti nouse (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Metaboliaa ja dabigatraanin erittymistä elimistöistä tutkittiin yksittäisen radioaktiivisesti leimatun dabigatraaniannoksen laskimoon annon jälkeen terveillä miespuolisilla henkilöillä. Laskimoon annon jälkeen dabigatraanista johdettu radioaktiivisuus eliminoitui pääasiallisesti virtsaan (85 %). Ulosteen kautta elimistöistä poistui noin 6 % annetusta annoksesta. Annetun annoksen radioaktiivisuudesta havaittiin 88–94 % 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 herkällä analyysimenetelmillä. Dabigatraani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsaan suunnilleen nopeudella 100 ml/min, joka vastaa glomerulusten suodatusnopeutta.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Faasin I tutkimuksissa dabigatraanialtistus (AUC) dabigatraanieteksiläatin suun kautta annon jälkeen oli noin 2,7 kertaa suurempi kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) sairastavilla aikuisilla vapaaehtoisilla kuin niillä aikuisilla vapaaehtoisilla, joilla ei ollut 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 dabigatraanieteksiläattia 75 mg kaksi kertaa 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 hemodialyysissä tutkittiin 7 aikuispotilaalla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) ilman eteisvärinää. Dialyysi suoritettiin dialyysiatin virtausnopeudella 700 ml/min neljässä tunnissa ja veren virtausnopeuden ollessa joko 200 ml/min tai 350–390 ml/min. Tämä johti vastaavasti dabigatraanipitoisuuden 50 %:n tai 60 %:n pienenemiseen. Dialyysin kautta

poistuneen lääkeaineen määrä on verrannollinen veren virtausnopeuteen aina 300 ml/min asti. Dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus väheni, kun sen pitoisuus plasmassa pieneni. Menettely ei vaikuttanut farmakokineettiseen/farmakodynaamiseen (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 \geq 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 potilailla osoittivat, että AUC-arvo suureni 40–60 % ja C_{\max} -arvo yli 25 % verrattuna nuoriin potilaisiin.

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 aikuisella tutkittavalla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B), 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 relevantteja, etnisestä taustasta 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 pediatriisilla laskimotromboemboliapotilailla oli 53,9 ng/ml 0 – < 2-vuotiailla, 63,0 ng/ml 2 – < 12-vuotiailla ja 99,1 ng/ml 12 – < 18-vuotiailla.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro -yhteisvaikutustutkimukset eivät osoittaneet sytokromi P450:n pääasiallisten isoentsyymien estoa tai induktiota. Tämä on vahvistettu *in vivo* -tutkimuksissa terveillä vapaaehtoisilla, joilla ei ilmennyt mitään yhteisvaikutusta tämän hoidon ja seuraavien vaikuttavien aineiden välillä: atorvastatiini (CYP3A4), digoksiini (P-gp: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 implantaatioiden määrän vähenemisenä ja implantaatiota edeltävän alkiokuolleisuuden lisääntymisenä annostasolla 70 mg/kg (5-kertainen plasman dabigatraanialtistus potilaisiin verrattuna). Annoksilla, jotka olivat toksisia emoille (5–10-kertainen plasman dabigatraanialtistus potilaisiin verrattuna), havaittiin sikiöiden painon pienenemistä ja elinkelpoisuuden heikkenemistä sekä sikiöiden epämuodostumien lisääntymistä rotilla ja kaniineilla. Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin sikiökuolleisuuden lisääntymistä annoksilla, jotka olivat toksisia emoille (4-kertainen plasman dabigatraanialtistus potilaisiin verrattuna).

Nuorilla Han/Wistar-rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa verenvuototapahtumien yhteydessä esiintyi kuolleisuutta samalla altistustasolla, jolla 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

Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)
Kroskarmelloosinatrium (E 468)
Krospovidoni (E 1202)
Viinihappopelletit (E 334)
Hydroksiipropyyliselluloosa (E 463)
Mannitoli (E 421)
Magnesiumstearaatti (E 470b)
Talkki (E 553b)

Kapselin kuori

Rautaoksidi, punainen (E 172)

Titaanidioksidi (E 171)
Hypromelloosi (E 464)

Musta painomuste

Shellakka (E 904)
Propyleeniglykoli (E 1520)
Ammoniakkiliuos, väkevä (E 527)
Rautaoksidi, musta (E 172)
Kaliumhydroksidi (E 525)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Saatavana kartonkikoteloissa, joissa on 10, 30 tai 60 kovaa kapselia, kerrannaispakkauksessa, jossa on kolme 60 kovan kapselin pakkausta (180 kovaa kapselia), ja kerrannaispakkauksessa, jossa on kaksi 50 kovan kapselin pakkausta (100 kovaa kapselia). Kapselit ovat alumiinisissa, perforoiduissa foliopakkauksissa, joissa on kuivatusainetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42633

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.02.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dabigatran etexilate Glenmark 110 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller dabigatranetexilatmesilat motsvarande 110 mg dabigatranetexilat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Kapslar med rosa, ogenomskinlig överdel och underdel i storlek 0, cirka 22 mm. Kapslarna är märkta med ”DA110”.

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 ≥ 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 8 års ålder till under 18 års ålder.

Information om åldersanpassade doseringsformer finns i avsnitt 4.2.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dabigatran etexilate Glenmark kapslar kan användas till vuxna och pediatrika patienter från 8 års ålder och som kan svälja kapslarna hela. Det finns andra åldersanpassade beredningsformer (dragerat granulat) som kan användas av barn under 12 års ålder så snart barnet kan svälja mjuk mat.

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

Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

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

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

	Behandling initieras	Underhållsdos	Behandlingstid
--	----------------------	---------------	----------------

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

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

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

Bedömning av njurfunktion före insättning av och under behandling med dabigatranetexilat

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

- Njurfunktionen bör bedömas genom beräkning av kreatininclearance (CrCL) före behandlingsstart med dabigatranetexilat för att utesluta patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (det vill säga CrCL <30 ml/min) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstanke om försämring av njurfunktionen under behandlingen (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-metoden.

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 av 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

<u>Dossänkning rekommenderas</u>	
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	
<u>Dossänkning ska övervägas</u>	
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.

I fall dabigatranetexilat inte tolereras, bör patienter rådas 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 en 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-metoden.

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	<p>Behandlingslängden ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av fördelarna med behandlingen jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4,4).</p> <p>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.</p>
---------------	---

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 ≥ 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 en 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 dabigatranetexilat-dosen 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).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av dabigatranetexilat för en pediatrisk 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.

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

Rekommenderad dos av dabigatranetexilatkapslar är baserad på patientens vikt och ålder såsom visas i tabell 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: Enkeldoser och totala dagliga doser av dabigatranetexilat i milligram (mg) efter patientens vikt i kilogram (kg) och ålder i år

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

Enkeldoser som kräver kombinationer av fler än en kapsel:

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

Bedömning av njurfunktionen 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 m² är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Patienter med eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² 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 vårdgivare 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 börja med VKA 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.

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

Från VKA till dabigatranetexilat:

Avbryt behandlingen med VKA. Dabigatranetexilat kan ges så snart INR är <2,0.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning.

Kapslarna kan tas med eller utan föda. Kapslarna ska sväljas hela med ett glas vatten, för att underlätta transport till magen.

Patienter bör instrueras att inte öppna kapseln, eftersom detta kan leda till ökad risk för blödning (se avsnitt 5.2 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 m² hos pediatrika patienter
- Pågående kliniskt signifikant blödning
- Skada eller tillstånd som anses vara en signifikant riskfaktor för större blödning. Detta kan innefatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nylig hjärn- eller ryggradsskada, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar
- Samtidig behandling med andra antikoagulantia, till exempel ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban etc). Detta såvida det inte specifikt handlar om övergång mellan antikoagulantibehandlingar (se avsnitt 4.2), när UFH ges i doser som

krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen eller när UFH ges under kateterablation vid förmaksflimmer (se avsnitt 4.5).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för blödning

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

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel, idarucizumab, tillgängligt för vuxna patienter när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning. Dabigatran etexilate Glenmark är inte avsett att användas som ett kit.

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 färskfrysplasma, 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.

Riskfaktorer

Tabell 5 summerar faktorer som kan öka risken för blödning.

Tabell 5: Faktorer som kan öka risken för blödning.

	Riskfaktorer
Farmakodynamiska och kinetiska faktorer	Ålder ≥ 75 år
Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	<p><u>Betydande:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Måttlig njurfunktionsnedsättning hos vuxna patienter (CrCL 30-50 ml/min) • Starka P-gp-hämmare (se avsnitt 4.3 och 4.5) • Samtidig administrering med svaga till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor, se avsnitt 4.5) <p><u>Mindre:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Låg kroppsvikt (<50 kg) hos vuxna patienter
Farmakodynamiska interaktioner (se avsnitt 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA och andra trombocyttaggregationshämmare såsom klopidogrel • NSAID • SSRI eller SNRI • Andra läkemedel som kan påverka hemostas

Sjukdomar/ingrepp som innebär särskilda risker för blödning	<ul style="list-style-type: none"> • Medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningar • Trombocytopeni eller funktionella trombocytdefekter • Nyligen genomförd biopsi eller större trauma • Bakteriell endokardit • Esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux
---	--

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

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

Försiktighetsåtgärder och hantering av blödningsrisken

För hantering av blödningskomplikationer, se även avsnitt 4.9

Nytta-riskbedömning

Förekomst av lesioner, tillstånd, procedurer och/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID, trombocytaggregationshämmare, 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 en 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 gräns-dalvärden för koagulationstest hos vuxna patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk. Respektive gränsvärden för pediatrika patienter är inte kända (se avsnitt 5.1).

Tabell 6: Gräns-dalvärden för koagulations test hos 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 dabigatrans antikoagulerande effekt krävs hos vuxna patienter. Effekt och säkerhet av idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

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

Subakut kirurgi/procedurer

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

Elektiv kirurgi

Dabigatranetexilat bör om möjligt sättas ut minst 24 timmar före invasiva eller kirurgiska procedurer.

Överväg att sätta ut dabigatranetexilat 2-4 dagar före kirurgi hos patienter med förhöjd blödningsrisk eller vid större operationer där fullständig hemostas kan krävas.

Tabell 7 summerar riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos vuxna patienter.

Tabell 7: Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos vuxna patienter

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

Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos pediatrika patienter summeras i tabell 8.

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

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

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunktion

Procedurer såsom spinalanestesi kan kräva fullständig hemostatisk funktion.

Risken för spinalt eller epiduralt 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 exkluderas från huvudstudierna. Ingen behandlingserfarenhet finns tillgänglig för denna undergrupp av patienter,

varför behandling med dabigatranetexilat inte rekommenderas till denna population. Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas ha påverkan på överlevnad är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Interaktion med P-gp-inducerare

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat dabigatranetexilat rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar 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 ≥ 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.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium 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

<i>P-gp hämmare</i>	
<i>Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol ökade dabigatrans totala AUC _{0-∞} - och C _{max} värden med 2,38 respektive 2,35 gånger efter en oral singeldos på 400 mg. Vid upprepad oral dosering med ketokonazol 400 mg en gång dagligen, ökade värdena 2,53- respektive 2,49 gånger.
Dronedaron	När dabigatranetexilat och dronedaron gavs samtidigt ökade AUC _{0-∞} och C _{max} värden för dabigatran totalt med 2,4 respektive 2,3 gånger efter upprepade doser av dronedaron 400 mg två gånger dagligen och 2,1- respektive 1,9 gånger efter en enstaka dos på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Baserat på <i>in vitro</i> -resultat kan en liknande effekt som med ketokonazol förväntas.
Glekaprevir / pibrentasvir	Samtidig användning av dabigatranetexilat med den fasta doskombinationen av P-gp-hämmarna glekaprevir/pibrentasvir har visats öka exponeringen av dabigatran vilket kan öka risken för blödning.
<i>Samtidig användning rekommenderas inte</i>	
Takrolimus	Takrolimus har <i>in vitro</i> visat en liknande nivå av hämmande effekt på P-gp som den som visats för itrakonazol och ciklosporin. Dabigatranetexilat har inte studerats kliniskt tillsammans med takrolimus. Dock finns begränsade kliniska data för ett annat P-gp-substrat (everolimus) som tyder på att hämning av P-gp med takrolimus är svagare än det som observerats med starka hämmare av P-gp.
<i>Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning (se avsnitt 4.2 och 4.4)</i>	
Verapamil	När dabigatranetexilat (150 mg) administrerades samtidigt med oralt verapamil, ökade C _{max} och AUC för dabigatran men storleken av ändringen skiftade beroende på tidpunkt för administrering och beredningen av verapamil (se avsnitt 4.2 och 4.4). Den största ökningen av dabigatranexponering sågs vid första dosen av verapamil i en beredning med omedelbar frisättning administrerat en timme före intag av dabigatranetexilat (ökning av C _{max} med cirka 2,8 gånger och AUC med cirka 2,5 gånger). Denna effekt minskade vid administrering av en beredning med modifierad frisättning (ökning av C _{max} med cirka 1,9 gånger och AUC med cirka 1,7 gånger) eller vid administrering av flera doser verapamil (ökning av C _{max} med cirka 1,6 gånger och AUC med cirka 1,5 gånger). Ingen betydelsefull interaktion sågs då verapamil gavs 2 timmar efter dabigatranetexilat (ökning av C _{max} med cirka 1,1 gånger och AUC med cirka 1,2 gånger). Detta förklaras av att dabigatran absorberas fullständigt inom 2 timmar.
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 oförändrad. 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 1000 mg. Dabigatranetexilat gavs två gånger dagligen i tre dagar i rad, på den tredje dagen antingen med eller utan kinidin. AUC _{τ,ss} och C _{max,ss} för dabigatran ökade med i genomsnitt 1,53 gånger respektive 1,56 gånger med samtidig kinidindosering (se avsnitt 4.2 och 4.4).
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	<p>När en singeldos på 75 mg dabigatranetexilat gavs samtidigt med en laddningsdos på 180 mg tikagrelor ökade dabigatrans AUC och C_{\max} 1,73 gånger respektive 1,95 gånger. Efter upprepade doser av tikagrelor 90 mg två gånger dagligen är den ökade exponeringen av dabigatran 1,56 gånger respektive 1,46 gånger.</p> <p>Samtidig administrering av en laddningsdos med 180 mg tikagrelor och 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state) ökade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{\max,ss}$ för dabigatran 1,49 gånger respektive 1,65 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt. När en laddningsdos med 180 mg tikagrelor gavs 2 timmar efter 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state), reducerades ökningen av $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{\max,ss}$ för dabigatran till 1,27 gånger respektive 1,23 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt. Detta uppdelade intag är det som rekommenderas vid behandlingsstart med en laddningsdos tikagrelor.</p> <p>Samtidig administrering med 90 mg tikagrelor två gånger dagligen (underhållsdos) och 110 mg dabigatranetexilat ökade de justerade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{\max,ss}$ för dabigatran 1,26 gånger respektive 1,29 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt.</p>
Posakonazol	Posakonazol hämmar också P-gp till viss del, men har inte studerats kliniskt. Försiktighet bör iaktas när Dabigatran etexilate Glenmark administreras samtidigt med posakonazol.
<i>Inducerare av P-gp</i>	
<i>Samtidig användning bör undvikas</i>	
t.ex. rifampicin, johannesört (Hypericum perforatum), 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>Proteashämmare såsom ritonavir</i>	
<i>Samtidig användning rekommenderas inte</i>	
t.ex. ritonavir och dess kombinationer med andra proteashämmare	De 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 trombocyttaggregationshämmande läkemedel

Det finns ingen eller begränsad erfarenhet från följande behandlingar, som vid samtidig användning av dabigatranetexilat kan öka risken för blödning: antikoagulantia såsom ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH), och heparinderivat (fondaparinux, desirudin), trombolytiska läkemedel och vitamin K-antagonister, rivaroxaban eller andra perorala antikoagulantia (se avsnitt 4.3) och trombocyttaggregationshämmande läkemedel såsom GPIIb/IIIa receptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran och 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 i 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 enoxaparinindosen 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 dabigatranetexilat administrerades samtidigt med pantoprazol, observerades en minskning av AUC för dabigatran med ca 30 %. Pantoprazol och andra protonpumpshämmare (PPI) administrerades samtidigt med dabigatranetexilat i kliniska studier men samtidig PPI användning verkade inte minska effekten av dabigatranetexilat.
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-enzymmer. Därför förväntas inga relaterade läkemedelsinteraktioner med dabigatran.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under behandling med Dabigatran etexilate Glenmark.

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Inga uppgifter för människa finns tillgängliga.

I djurstudier observerades en effekt på honors fertilitet i form av minskning av implantationer och en ökning av preimplantationförlust vid 70 mg/kg (motsvarande femfaldigt högre plasmanivåer jämfört med patienter). Inga övriga effekter på fertilitet hos honor observerades. Fertilitet hos hanar påverkades inte. Vid doser toxiska för mödrarna (motsvarande fem- till tiofaldigt högre plasmanivåer jämfört med patienter) sågs en minskning av fostervikt och embryofetal viabilitet vid sidan av en ökning av fetal variation 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 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 förmaksflimmer	DVT/LE behandling och förebyggande av DVT-LE
Blodet- och lymfsystemet			
Anemi	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Minskat hemoglobin	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd
Trombocytopeni	Sällsynta	Mindre vanliga	Sällsynta
Minskad hematokrit	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd
Neutropeni	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Agranulocytos	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			
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
Centrala och perifera nervsystemet			
Intrakraniell blödning	Sällsynta	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodkärl			
Hematom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sårblödning	Mindre vanliga	-	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			

Näsblödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hemoptys	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen			
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
Lever och gallvägar			
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 leverenzymmer	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 kateterstället	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Blodblandad 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 ingreppet	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. gastrointestina, 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 patienter 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	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (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

gångar dagligen hade en 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 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 en signifikant högre risk för större gastrointestinala blödningar jämfört med warfarin (riskkvot 1,48 [$p = 0,0005$]). Denna effekt sågs framför allt hos patienter ≥ 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 trombocyttaggregationshämmare 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.

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

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	Riskkvot 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)

*Risikkvot 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 studie n RE-SONATE som utvärderade förebyggande av DVT och LE

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Risikkvot 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)

*Risikkvot 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 obestämmd storlek går det inte att fastställa frekvenserna på ett tillförlitligt sätt. Rapporteringsfrekvensen uppskattades som 7 händelser per 1

miljon patientår för agranulocytos och 5 händelser per 1 miljon patientår för neutropeni.

Pediatrik population

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

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

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

Tabell över biverkningar

Tabell 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
Minskad 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
Kräkningar	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 (födelsen 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

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 blödningskomplikationen 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 belegg för att dessa läkemedel skulle kunna användas för att reversera dabigatrans antikoagulationseffekt, men data som visar användbarheten i kliniska situationer eller möjlig risk för protrombotiska effekter är dock mycket begränsade. Koagulationstester kan bli otillförlitliga efter administrering av föreslagna koagulationsfaktorkoncentrat. Försiktighet bör iaktas vid tolkning av dessa tester. Administrering av trombocytkoncentrat bör övervägas vid konstaterad trombocytopeni eller då långtidsverkande trombocythämmande läkemedel har använts. All symptomatisk behandling bör ges enligt läkarens bedömning.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Efter oral administrering absorberas dabigatranetexilat snabbt och konverteras till dabigatran genom esteraskatalyserad hydrolys i plasma och lever. Dabigatran är en potent, kompetitiv, reversibel direkt 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 försiktigt tyder ett högt aPTT-värde på en antikoagulationseffekt hos patienten.

Ett allmänt antagande är att dessa mått på antikoagulationsaktivitet kan spegla dabigatrannivåer och kan erbjuda vägledning för bedömning av blödningsrisken, det vill säga att överskridande av den 90:e percentilen av dalvärden för dabigatran eller en koagulationsanalys såsom aPTT uppmätt vid dalvärde anses vara förknippat med en ökad risk för blödning (gränsvärde för aPTT, se avsnitt 4.4, tabell 6).

Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

Geometriskt medeltoppsvärde 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 en spridning från 35,2-162 ng/ml (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 (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 på 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 medeltoppsvärde 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 - 75:e percentilen). Det geometriska medelvärdet för dalkoncentrationen av dabigatran, mätt mot slutet av doseringsintervallet på morgonen, (dvs. 12 timmar efter en kvällsdos på 150 mg dabigatran) var i genomsnitt 91,0 ng/ml, med spridning från 61,0 – 143 ng/ml (mellan 25:e - 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,
- motsvarande 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 kvällsdosen 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 (LE) samt proximal och distal djup ventrombos (DVT), oberoende av om den var symtomatisk eller asymtomatisk och funnen genom rutinmässig venografi) och mortalitet av alla orsaker. Sekundärt effektmått, som bedöms ha bättre klinisk relevans, var en kombination av större VTE (inklusive lungemboli samt proximal DVT, oberoende av om den var symtomatisk eller asymtomatisk och funnen genom rutinmässig venografi) samt VTE relaterad mortalitet.

Resultatet av båda studierna visade att den antitrombotiska effekten av dabigatranetexilat 220 mg och 150 mg var statistiskt icke underlägsen (non inferior) mot enoxaparin avseende total VTE och mortalitet av alla orsaker. Punkttestimatet 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 punkttestimatet av större VTE var något bättre än för enoxaparin (tabell 19).

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

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

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

Data för effektmåttet större VTE och VTE relaterad mortalitet var likvärdiga beträffande primärt effektmått och visas i tabell 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	9
Incidens (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36
Riskkvot över enoxaparin	0,78	1,09	
95 % konfidensintervall	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (knä)			
N	506	527	5
Incidens (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18(3
Riskkvot 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	8
Incidens (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Riskkvot över enoxaparin	0,9	1,28	
95 % konfidensintervall	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (knä)			
N	503	526	5
Incidens (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riskkvot 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 ett multicenter, multinationell, randomiserad parallellgruppstudie med två blindade doseringar av dabigatranetexilat (110 mg och 150 mg två gånger dagligen) jämfört med en öppen studie av warfarin hos förmaksflimmer-patienter 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 64 % män, varav 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 (non-inferior) 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
Stroke			
Incidenser (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p-värde	0,3553	0,0001	
Systemisk embolism			
Incidenser (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
p-värde	0,3099	0,1582	
Ischemisk stroke			
Incidenser (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p-värde	0,3138	0,0351	
Hemorragisk stroke			
Incidenser (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riskkvot 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
Mortalitet av alla orsaker			
Incidenser (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
p-värde	0,1308	0,0517	
Vaskulär mortalitet			

Incidenser (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riskkvot 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 effektmåtten 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 säkerhetsmättet 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 trombocytaggregationshämmarna ASA eller klopidogrel fördubblar ungefär 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 (ett 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 RE-LY-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, 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 % patienter behandlades med 150 mg två gånger dagligen, 16 % patienter behandlades med 75 mg två gånger dagligen) associerad 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 (≥ 80 år för samtliga länder, ≥ 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 en 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 till 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 % 95 % konfidensintervall	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Symtomatisk DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % konfidens intervall	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 parallellgrupstudier utfördes med patienter som tidigare fått antikoagulationsbehandling. I RE-MEDY, en warfarinkontrollerad studie, inkluderades patienter som redan behandlats i 3 - 12 månader som hade behov av fortsatt antikoagulationsbehandling och i RE-SONATE, en placebokontrollerad studie, inkluderades patienter som redan behandlats i 6-18 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	1430	1426
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterat 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 - 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 symtomatiska 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 placebogrupper (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 klaffprostetromboser) och fler blödningshändelser observerades med dabigatranetexilat än med warfarin. Hos patienter i tidig postoperativ fas förekom större blödning framför allt som hemorragisk perikardiell utgjutning, speciellt hos patienter som påbörjade dabigatranetexilat 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 etexilate Glenmark 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 justerades 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 trombosupplösning, 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 högst 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 trombosupplösning, frånvaro av återkommande VTE och frånvaro av mortalitet relaterad 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 åldrarna 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 dabigatranetexilat-armen 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 etexilate Glenmark var ca 6,5 %. Efter oral administrering av Dabigatran etexilate Glenmark till friska frivilliga försökspersoner, karakteriseras den farmakokinetiska profilen av dabigatran i plasma av en snabb ökning av plasmakoncentrationen och C_{max} uppnåddes inom 0,5-2,0 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 biotillgängligheten 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 framför allt via urin (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 30-50 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.

Dabigatran clearance 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 - 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 - 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 % och 22,5 % av patienterna hade CrCL >50 till <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 dabigatran exponering bekräftades i RE-LY studien med en omkring 31 % högre dalkoncentration för patienter ≥ 75 år och med omkring 22 % lägre dalnivå för patienter < 65 år jämfört med patienter mellan 65 och 75 år (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

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

Kroppsvikt

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

Begränsade kliniska data för vuxna patienter < 50 kg är tillgängliga.

Kön

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

Kapselinnehåll

- Mikrokristallin cellulosa (E 460)
- Kroskarmellosnatrium (E 468)
- Kros повідon (E 1202)
- Vinsyrapellets (E 334)
- Hydroxipropylcellulosa (E 463)
- Mannitol (E 421)
- Magnesiumstearat (E 470b)
- Talk (E 553b)

Kapselhölje

- Röd järnoxid (E 172)

- Titandioxid (E 171)
- Hypromellos (E 464)

Svart tryckfärg

- Shellack (E 904)
- Propylenglykol (E 1520)
- Koncentrerad ammoniaklösning (E 527)
- Svart järnoxid (E 172)
- Kaliumhydroxid (E 525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger, som innehåller 10, 30 eller 60 hårda kapslar, en multipelförpackning innehållande 3 förpackningar med 60 hårda kapslar (180 hårda kapslar) och en multipelförpackning som innehåller 2 förpackningar med 50 hårda kapslar (100 hårda kapslar).

Kapslarna ligger i perforerade aluminiumblister med torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42633

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.11.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.02.2024