

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dabigatran etexilate STADA 150 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää dabigatraanieteksilatimesilaattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa dabigatraanieteksilatimesilaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Koon 0 (21,50 ± 0,40 mm) kapseli, jonka valkoisessa läpinäkymättömässä kansiosassa on musta merkintä ”MD” ja valkoisessa läpinäkymättömässä runko-osassa musta merkintä ”150” ja joka sisältää valkoisten tai vaaleankeltaisten pellettien ja vaaleankeltaisten rakeiden seosta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä 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 vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin.

Iän mukaiset lääkemuo-dot, ks. kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä 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 Dabigatran etexilate Stada -annokset käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla, SLT ja KE on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Annossuositukset käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla, SLT ja KE

	Annossuositus
Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla)	300 mg dabigatraanieteksilaattia eli yksi 150 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa
Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito ja SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisy aikuisilla (SLT/KE)	300 mg dabigatraanieteksilaattia eli yksi 150 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa, kun potilas on ensin saanut parenteraalista antikoagulanttia vähintään viisi päivää
<i>Annoksen pienentämistä suositellaan</i>	
Vähintään 80-vuotiaat potilaat	vuorokausiannos on 220 mg
Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamilia	dabigatraanieteksilaattia eli yksi 110 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa
<i>Annoksen pienentämistä on harkittava</i>	
75–80-vuotiaat potilaat	dabigatraanieteksilaatin vuorokausiannos 300 mg tai 220 mg pitää valita tromboemboliariskin tai verenvuotoriskin yksilöllisen 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	

Suositus ottaa 220 mg dabigatraanieteksilaattia eli yksi 110 mg:n kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa SLT/KE-käyttöaiheessa perustuu farmakokineettisiin ja farmakodynaamisiin analyyseihin, eikä sitä ole tutkittu tässä kliinisessä asetelmassa. Katso lisätietoja jäljempänä sekä kohdissa 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2.

Jos Dabigatran etexilate Stada -valmisteeseen liittyy siedettävyysoongelmia, potilasta on neuvottava ottamaan heti yhteys hoitavaan lääkäriin, jotta eteisvärinään liittyvien aivohalvausten ja systeemisten embolioiden ehkäisyyn tai SLT/KE-potilaille voitaisiin aloittaa jokin sopivampi vaihtoehtoinen hoito.

Munuaisten toiminnan arviointi ennen Dabigatran etexilate Stada -hoidon aloittamista ja sen aikana

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

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

Lisävaatimukset potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja yli 75-vuotiailla potilailla:

- Dabigatran etexilate Stada -hoidon aikana munuaisten toiminta pitää arvioida vähintään kerran vuodessa tai tarvittaessa useammin tietyissä kliinisissä tilanteissa, kun epäillään, että munuaisten

toiminta voi heikentyä tai huonontua (esim. jos potilaalla todetaan hypovolemia tai kuivuminen tai hän käyttää samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

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

Hoidon kesto

Dabigatran etexilate Stada -hoidon kesto käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla, SLT ja KE on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: 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 hyötyjen suhde verenvuotoriskiin on arvioitu huolellisesti (ks. kohta 4.4). Lyhytkestoisen hoidon (vähintään 3 kuukautta) perusteita ovat ohimenevät riskitekijät (esim. äskettäinen leikkaus, vamma tai liikkumattomuus). Pitkäaikaisen hoidon perusteita ovat pysyvät riskitekijät tai idiopaattinen SLT tai KE.

Unohtunut annos

Unohtunut Dabigatran etexilate Stada -annos voidaan ottaa, jos seuraavan annoksen ottamiseen on vielä vähintään 6 tuntia. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 6 tuntia, unohtunut annos on jätettävä väliin.

Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

Dabigatran etexilate Stada -hoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

Dabigatran etexilate Stada -hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin:

Parenteraalinen antikoagulaatiohoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisen Dabigatran etexilate Stada -annoksen saamisesta on kulunut 12 tuntia (ks. kohta 4.5).

Parenteraalisen antikoagulaatiohoidon vaihtaminen Dabigatran etexilate Stada -hoitoon:

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

Dabigatran etexilate Stada -hoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoidon:

K-vitamiiniantagonistihoidon aloittaminen tulee mukauttaa kreatiniinipuhdistumaan seuraavasti:

- Kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 ml/min, K-vitamiiniantagonistihoido aloitetaan 3 päivää ennen Dabigatran etexilate Stada -hoidon lopettamista.
- Kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml – < 50 ml/min, K-vitamiiniantagonistihoido aloitetaan 2 päivää ennen Dabigatran etexilate Stada -hoidon lopettamista.

Koska dabigatraanieteksilatti voi vaikuttaa INR-arvoon, INR-testaus kuvastaa K-vitamiiniantagonistin vaikutusta parhaiten vasta, kun Dabigatran etexilate Stada -valmisteen käytön lopettamisesta on kulunut vähintään kaksi päivää. Siihen asti INR-arvoja pitää tulkita varoen.

K-vitamiiniantagonistihoidon vaihtaminen Dabigatran etexilate Stada -hoitoon:

K-vitamiiniantagonistihoidon lopetetaan. Dabigatran etexilate Stada -hoito voidaan aloittaa, kun INR-arvo on < 2,0.

Rytminsiirto (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla)

Dabigatran etexilate Stada -hoitoa voidaan jatkaa rytminsiirron aikana.

Katetriablaatio eteisvärinän vuoksi (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla)

Katetriablaatio voidaan tehdä potilaille, jotka saavat Dabigatran etexilate Stada -hoitoa annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Dabigatran etexilate Stada -hoitoa ei tarvitse keskeyttää (ks. kohta 5.1).

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

Potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joille tehdään PCI ja stenttaus, voidaan antaa Dabigatran etexilate Stada -valmistetta yhdessä verihutaleiden estäjien kanssa hemostaasin saavuttamisen jälkeen (ks. kohta 5.1).

Erytisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen tällä potilasryhmällä, ks. taulukko 1 edellä.

Potilaat, joilla on verenvuotoriski

Potilaat, joilla on suurentunut verenvuotoriski (ks. kohdat 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2), tarvitsevat tarkkaa kliinistä seurantaa (verenvuodon tai anemian merkkien varalta). Annosta muutetaan lääkärin harkinnan mukaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. taulukko 1 edellä). Hyytymistutkimukset (ks. kohta 4.4) saattavat auttaa tunnistamaan potilaat, joilla verenvuotoriski on suurentunut liiallisen dabigatraanialtistuksen vuoksi. Jos dabigatraanialtistuksen havaitaan olevan liiallista potilaalla, jolla verenvuotoriski on suuri, pienennetty annossuositus on 220 mg eli yksi 110 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa. Jos kliinisesti merkityksellistä verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä.

Jos potilaalla on gastriitti, esofagiitti tai ruokatorven refluksitauti, voidaan harkita annoksen pienentämistä, sillä merkittävän maha-suolikanavan verenvuodon riski on kohonnut (ks. taulukko 1 edellä ja kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun potilas käyttää samanaikaisesti amiodaronia tai kinidiiniä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Annoksen pienentämistä suositellaan potilailla, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia (ks. taulukko 1 edellä ja kohdat 4.4 ja 4.5). Dabigatran etexilate Stada pitää tällöin ottaa samanaikaisesti verapamiilin kanssa.

Paino

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää dabigatraanietekсилаattia pediatristen potilaiden hoitoon käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä.

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisilla potilailla

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

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

Dabigatran etexilate Stada -kapselien suositusannos perustuu potilaan painoon ja ikään taulukossa 3 esitetyn mukaisesti. Annosta pitää muuttaa painon ja iän mukaan hoidon jatkuessa.

Painon ja iän yhdistelmille, joita ei ole mainittu annostustaulukossa, ei voida antaa annossuosituksia.

Taulukko 3: Dabigatran etexilate Stada -valmisteen kerta-annokset ja kokonaisvuorokausiannokset milligrammoina (mg) potilaan painon (kg) ja iän (vuosina) mukaan

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

Kerta-annokset, joita varten on yhdistettävä useita kapseleita:

300 mg: kaksi 150 mg:n kapselia tai
neljä 75 mg:n kapselia

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

Munuaisten toiminnan arviointi ennen hoidon aloittamista ja sen aikana

Ennen hoidon aloittamista glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) tulee arvioida Schwartzin kaavalla (kreatiniinipitoisuuden määrittämiseen käytettävä menetelmä on tarkistettava paikallisesta laboratorion).

Dabigatran etexilate Stada -valmisteen käyttö on vasta-aiheista pediatrialle potilaille, joiden eGFR-arvo on $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (ks. kohta 4.3).

Potilaita, joiden eGFR-arvo on $\geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pitää hoitaa taulukon 3 mukaisilla annoksilla.

Hoidon aikana munuaisten toiminta pitää arvioida tietyissä kliinisissä tilanteissa, kun epäillään, että munuaisten toiminta voi heikentyä tai huonontua (esim. jos potilaalla todetaan hypovolemia tai kuivuminen tai hän käyttää samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

Hoidon kesto

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

Unohtunut annos

Unohtunut Dabigatran etexilate Stada -annos voidaan ottaa, jos seuraavan annoksen ottamiseen on vielä vähintään 6 tuntia.

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

Yksittäisen unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei koskaan saa ottaa kaksinkertaista annosta.

Dabigatran etexilate Stada -hoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

Dabigatran etexilate Stada -hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin:

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

Parenteraalisen antikoagulaatiohoidon vaihtaminen dabigatraanieteksilaaattihoitoon:

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

Dabigatran etexilate Stada -hoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoidon:

Potilaiden tulee aloittaa K-vitamiiniantagonistihoidon 3 päivää ennen Dabigatran etexilate Stada -hoidon lopettamista.

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

K-vitamiiniantagonistihoidon vaihtaminen Dabigatran etexilate Stada -hoitoon:

K-vitamiiniantagonistihoidon lopetetaan. Dabigatran etexilate Stada -hoito voidaan aloittaa, kun INR-arvo on $< 2,0$.

Antotapa

Dabigatran etexilate Stada -kapselit otetaan suun kautta.

Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Dabigatran etexilate Stada -kapselit pitää niellä kokonaisina vesilasillisen kera, jotta niiden kulkeutuminen mahaan helpottuu.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski

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

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

Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta pediatrien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Dabigatranin poistuu hemodialysissa. Aikuispotilaille muita mahdollisia vaihtoehtoja ovat tuore kokoveri tai jääplasma, hyytymistekijäkonsentraatit (aktivoitunut tai ei-aktivoitunut), rekombinantti hyytymistekijä VIIa tai verihiihutiivisteet (ks. myös kohta 4.9).

Kliinisissä tutkimuksissa dabigatranieteksilaatin käytön yhteydessä esiintyi enemmän merkittäviä maha-suolikanavan verenvuotoja. Riski oli suurentunut iäkkäillä (≥ 75-vuotiailla) potilailla annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Muita riskitekijöitä (ks. myös taulukko 4) olivat samanaikainen trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkkeiden, kuten klopidogreelin ja asetyyilisalisyylihapon, tai tulehduskipulääkkeiden käyttö sekä esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti.

Riskitekijät

Taulukossa 4 on yhteenveto tekijöistä, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

Taulukko 4: Tekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä

	Riskitekijät
Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	Ikä \geq 75 vuotta
Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	<p><u>Merkittävät tekijät:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta aikuispotilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) • Voimakkaat P-gp:n estäjät (ks. kohdat 4.3 ja 4.5) • Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaronilla, verapamiililla, kinidiinillä tai tikagrelorilla, ks. kohta 4.5) <p><u>Toissijaiset tekijät:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pieni ruumiinpaino (< 50 kg) aikuispotilailla
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Asetyyლისისყილიჰაპო ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli • Tulehduskipulääkkeet • SSRI-lääkkeet tai SNRI-lääkkeet • Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none"> • Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihutaleiden toimintahäiriöt • Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma • Bakteerlendokardiitti • Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti

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

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

Varotoimet ja verenvuotoriskin hallinta

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta, ks. myös kohta 4.9.

Hyöty-riskiarviointi

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

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

Tarkka kliininen seuranta

Tarkkaa seuranta verenvuodon tai anemian merkkien varalta suositellaan koko hoitajakson ajan, erityisesti jos potilaalla on useita riskitekijöitä (ks. taulukko 4 edellä). Erityistä varovaisuutta on

noudatettava, kun dabigatraanieteksiläattia annetaan samanaikaisesti verapamiilin, amiodaronin, kinidiinin tai klaritromysiinin (P-gp:n estäjiä) kanssa, erityisesti verenvuodon esiintyessä ja etenkin potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.5).
Tarkkaa seuranta verenvuodon merkkien varalta suositellaan, jos potilas saa samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Dabigatraanieteksiläatthoidon lopettaminen

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

Jos vakavia verenvuotoja ilmenee, hoito pitää keskeyttää ja verenvuodon alkuperä tutkia, ja spesifisen vastalääkkeen (idarusitumabin) käyttöä voidaan harkita aikuispotilaille. Idarusitumabin tehoa ja turvallisuutta pediatrien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Dabigatraani poistuu hemodialyysissa.

Protonipumpun estäjien käyttö

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

Hyytymisarvojen laboratoriomääritykset

Vaikka tämä lääkevalmiste ei yleensä vaadi rutiininomaista antikoagulaatiohoidon seuranta, dabigatraanin hoidon antikoagulaatiovasteen mittaaminen saattaa auttaa havaitsemaan liian suuren dabigatraaniantistuksen, jos potilaalla on muita riskitekijöitä. Laimennetun trombiinajan (dTT), ekariiniaktivoitujen hyytymisaajan (ECT) ja aktivoitujen osittaisen tromboplastiiniajan (APTT) määrittäminen voivat antaa hyödyllistä tietoa, mutta tuloksia on tulkittava varoen testien välisen vaihtelun takia (ks. kohta 5.1). INR-testi (International Normalised Ratio) on epäluotettava dabigatraanieteksiläattia käyttävillä potilailla, ja vääriä positiivisia INR-arvojen kohoamisia on raportoitu. Siksi INR-testejä ei pidä tehdä.

Taulukko 5 osoittaa jäännöspitoisuuksien yhteydessä aikuispotilaille mitatut hyytymiskokeiden raja-arvot, jotka saattavat liittyä suurentuneeseen verenvuotoriski. Pediatrien potilaiden vastaavia raja-arvoja ei tunneta (ks. kohta 5.1).

Taulukko 5: Jäännöspitoisuuksien yhteydessä aikuispotilaille mitatut hyytymiskokeiden raja-arvot, jotka saattavat liittyä suurentuneeseen verenvuotoriski

Testi (jäännöspitoisuus)	Käyttöaihe
	Aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille ja SLT/KE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	> 3
APTT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	> 2
INR	Ei pidä käyttää

Fibrinolyttisten lääkevalmisteiden käyttö akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa

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

Leikkaukset ja toimenpiteet

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

Dabigatraanieteksilääkitystä voidaan jatkaa rytmisierroon aikana. Dabigatraanieteksilääkitystä (150 mg kahdesti vuorokaudessa) ei tarvitse keskeyttää potilailla, joille tehdään katetriablaatio eteisvärinän vuoksi (ks. kohta 4.2).

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

Hätäleikkaukset tai kiireelliset toimenpiteet

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

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

Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

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

Elektiiviset leikkaukset

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

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

Taulukko 6: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilailla

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

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

Taulukko 7: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatriisilla potilailla

Munuaisten toiminta (eGFR, ml/min/1,73 m ²)	Dabigatraanin tauottaminen ennen elektiivistä leikkausta
> 80	24 tuntia ennen
50–80	2 vrk ennen

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 dabigatraanieteksiläattiansos voidaan antaa vasta aikaisintaan 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Näitä potilaita on seurattava säännöllisesti spinaali- tai epiduraalihakematooman neurologisten merkkien ja oireiden varalta.

Postoperatiivinen vaihe

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

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on verenvuodon tai liiallisen altistuksen riski. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. taulukko 4 ja kohdat 4.4 ja 5.1).

Potilaat, joilla on korkea leikkauskuolleisuusriski ja sisäisiä riskitekijöitä tromboembolisille tapahtumille

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

Maksan vajaatoiminta

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

Yhteisvaikutukset P-gp:n indusorien kanssa

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

Potilaat, joilla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

Suun kautta otettavia suoria antikoagulantteja, mukaan lukien dabigatraanieteksiläattia, 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 antikoagulanteilla saattaa olla yhteydessä uusiutuviin verisuonitukoksiin useammin kuin K-vitamiiniantagonistihoito.

Sydäninfarkti

Faasin III RE-LY-tutkimuksessa (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilailla, ks. kohta 5.1) sydäninfarktien kokonaisilmaantuvuus oli ryhmässä dabigatraanieteksiläatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa 0,82 %, ryhmässä dabigatraanieteksiläatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa 0,81 % ja varfariiniryhmässä 0,64 % vuodessa. Suhteellinen riski oli dabigatraaniryhmissä 29 % (110 mg kahdesti vuorokaudessa) ja 27 % (150 mg kahdesti vuorokaudessa) suurempi kuin varfariiniryhmässä. Hoitomuodosta riippumatta sydäninfarktтын absoluuttinen riski oli suurin seuraavissa alaryhmissä (suhteellinen riski oli samaa luokkaa): aiempi sydäninfarkti, ikä \geq 65 vuotta ja joko diabetes tai sepelvaltimotauti, vasemman kammion ejektiofraktio $<$ 40 % ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Suurempi sydäninfarktтын riski todettiin myös potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa 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 % lyhytkestoisissa RE-COVER- ja RE-COVER II -tutkimuksissa ja 0,8 % vs. 0,1 % pitkäaikaisessa RE-MEDY-tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa suurenmä 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, pediatrien potilaiden laskimotromboembolia)

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

Pediatriiset potilaat

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (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 8) samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti plasman dabigatraanipitoisuuksia.

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

Taulukko 8: Transportteriyhteisvaikutukset

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

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

	<p>vakaassa tilassa, 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.</p> <p>Annettaessa samanaikaisesti 90 mg tikagreloria kahdesti 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.</p>
Posakonatsoli	Myös posakonatsoli estää P-gp:tä jossain määrin, mutta tätä ei ole kliinisesti tutkittu. Dabigatraanieteksilaatin ja posakonatsolin yhtäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
<u><i>P-gp:n induorit</i></u>	
<i>Samanaikaista käyttöä tulee välttää</i>	
Esim. rifampisiini, mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamatsepiini tai fenytoiini	<p>Samanaikainen käyttö todennäköisesti pienentää dabigatraanipitoisuuksia.</p> <p>Koetinindusori rifampisiin anto etukäteen 600 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan pienensi dabigatraanin huippupitoisuutta 65,5 % ja kokonaisaltistusta 67 %. Indusoiva vaikutus väheni ja dabigatraanialtistus oli lähellä viitearvoa seitsemäntenä päivänä rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen. Hyötyosuuden suurenemista ei enää havaittu seuraavien 7 päivän jälkeen.</p>
<u><i>Proteaasinestäjät, kuten ritonaviiri</i></u>	
<i>Samanaikaista käyttöä ei suositella</i>	
Esim. ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaasinestäjien kanssa	Nämä vaikuttavat P-gp:n toimintaan (joko estävät tai indusoivat). Niitä ei ole tutkittu ja siksi niiden samanaikaista käyttöä dabigatraanin kanssa ei suositella.
<u><i>P-gp:n substraatti</i></u>	
Digoksiini	Annettaessa dabigatraanieteksilaattia samanaikaisesti digoksiinin kanssa tutkimuksessa, jossa oli mukana 24 tervettä henkilöä, ei havaittu muutoksia digoksiinialtistuksessa eikä kliinisesti merkityksellisiä muutoksia dabigatraanialtistuksessa.

Antikoagulantit ja trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkevalmisteet

Seuraavista hoidoista, jotka voivat suurentaa verenvuotoriskiä, ei ole tai on vain vähän kokemusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti dabigatraanieteksilaatin kanssa: antikoagulantit, kuten fraktioimaton hepariini, pienimolekyyliset hepariinit ja hepariinijohdannaiset (fondaparinuksi tai desirudiini), trombolyyttiset lääkevalmisteet ja K-vitamiiniantagonistit, rivaroksabaani tai muut oraaliset antikoagulantit (ks. kohta 4.3) ja trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkevalmisteet, kuten GPIIb/IIIa-reseptoriantagonistit, tiklopidiini, prasugreeli, tikagrelori, dekstraani ja sulfiniipyratsoni (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 dabigatraanieteksilaattia saaneilla että varfariinia saaneilla noin 2,5-kertaiseksi, useimmiten tilanteissa,

joissa antikoagulantti vaihdetaan toiseen (ks. kohta 4.3). Sen lisäksi verihiutaleiden estäjien, kuten asetyylisalisyylihapon tai klopido greelin, samanaikainen käyttö noin kaksinkertaisti merkittävien verenvuotojen määrän sekä dabigatraanieteksiläätin saaneilla että varfariinia saaneilla (ks. kohta 4.4).

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

Taulukko 9: Yhteisvaikutukset antikoagulanttien ja trombosyytien aggregaatio ta estävien lääkevalmisteiden kanssa

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

Muut yhteisvaikutukset

Taulukko 10: 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 suurensivat verenvuotoriskiä kaikissa hoitoryhmissä.
<i>Mahalaukun pH-arvoon vaikuttavat lääkkeet</i>	

Pantopratsoli	Kun dabigatraanieteksilaattia annettiin samanaikaisesti pantopratsolin kanssa, dabigatraanin AUC:n havaittiin pienenevän noin 30 %. Pantopratsolia ja muita protonipumpun estäjiä (PPI) annettiin samanaikaisesti dabigatraanieteksilaatin kanssa kliinisissä tutkimuksissa, eikä samanaikaisella PPI-hoidolla näyttänyt olevan dabigatraanin tehoa heikentävää vaikutusta.
Ranitidiini	Ranitidiinin annolla samanaikaisesti dabigatraanieteksilaatin kanssa ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta dabigatraanin imeytymisen määrään.

Dabigatraanieteksilaatin ja dabigatraanin metaboliseen profiiliin liittyvät yhteisvaikutukset
Dabigatraanieteksilaatti ja dabigatraani eivät metaboloidu sytokromi P450 -järjestelmän kautta, eikä niillä ole vaikutuksia ihmisen sytokromi P450 -entsyymeihin *in vitro*. Siksi dabigatraanin käytön yhteydessä ei ole odotettavissa tähän liittyviä lääkeyhteisvaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää välttää raskaaksi tulemista dabigatraanieteksilaattihoidon aikana.

Raskaus

Dabigatraanieteksilaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen: implantaatioiden määrä pieneni ja implantaatiota edeltävä alkiokuolleisuus suureni annostasolla 70 mg/kg (5-kertainen verrattuna altistustasoon plasmassa potilailla). Muita naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu. Urosten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ollut. Rotilla ja kaneilla havaittiin sikiöiden painon pienenemistä, alkioiden/sikiöiden elinkelpoisuuden heikkenemistä ja sikiöiden epämuodostumien lisääntymistä emoille toksisilla annoksilla (5–10-kertaisia verrattuna altistustasoon plasmassa potilailla). Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa havaittiin sikiökuolleisuuden suurenemista emoille toksisilla annoksilla (annoksilla, jotka vastasivat plasmasta mitattua altistusta, joka oli 4 kertaa suurempi kuin potilailla havaittu).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dabigatraanieteksilaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutuksia esiintyi yhteensä noin 22 %:lla eteisvärinäpotilaista, jotka käyttivät dabigatraanieteksilaattia aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn (enintään 3 vuotta kestänyt pitkäaikaishoito), 14 %:lla potilaista, jotka saivat dabigatraanieteksilaattia SLT:n/KE:n hoitoon, ja 15 %:lla potilaista, jotka saivat dabigatraanieteksilaattia SLT:n/KE:n ehkäisyyn.

Yleisimmin raportoituja tapahtumia olivat verenvuodot, joita ilmeni noin 16,6 %:lla eteisvärinäpotilaista, jotka saivat pitkäaikaista dabigatraanieteksilaattihoitoa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn, ja 14,4 %:lla aikuispotilaista, jotka saivat dabigatraanieteksilaattia SLT:n/KE:n hoitoon. Lisäksi verenvuotoa esiintyi 19,4 %:lla potilaista syvien laskimotukosten / keuhkoembolioiden ehkäisyä koskeneessa tutkimuksessa (RE-MEDY) (aikuispotilaat) ja 10,5 %:lla potilaista syvien laskimotukosten / keuhkoembolioiden ehkäisyä koskeneessa tutkimuksessa (RE-SONATE) (aikuispotilaat).

Näiden kolmen käyttöaiheen potilaspopulaatiot eivät ole verrattavissa keskenään ja verenvuototapahtumat jakautuvat useisiin elinjärjestelmäluokkiin, joten merkittävistä verenvuodoista ja kaikista verenvuodoista esitetään käyttöaiheittain jaotellut yhteenvedot taulukoissa 12–15 jäljempänä.

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

Taulukko yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 11 esitetään haittavaikutukset, joita todettiin tutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen käyttöaiheissa tromboemبولisten aivohalvausten ja systeemisten embolioiden ehkäisy eteisvärinäpotilailla, SLT:n/KE:n hoito ja SLT:n/KE:n ehkäisy. Ne on luokiteltu elinjärjestelmän mukaisin otsikoin ja esiintymistiheyksittäin seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 11: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Esiintymistiheys	
	Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy eteisvärinäpotilailla	SLT:n/KE:n hoito ja ehkäisy
<i>Veri ja imukudos</i>		
Anemia	Yleinen	Melko harvinainen
Pienentynyt hemoglobiiniarvo	Melko harvinainen	Tuntematon
Trombosytopenia	Melko harvinainen	Harvinainen
Pienentynyt hematokriitti	Harvinainen	Tuntematon
Neutropenia	Tuntematon	Tuntematon
Agranulosytoosi	Tuntematon	Tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Harvinainen	Harvinainen
Angioedeema	Harvinainen	Harvinainen
Urtikaria	Harvinainen	Harvinainen
Bronkospasmi	Tuntematon	Tuntematon
<i>Hermosto</i>		
Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen	Harvinainen
<i>Verisuonisto</i>		
Verenpurkauma	Melko harvinainen	Melko harvinainen

Verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Nenäverenvuoto	Yleinen	Yleinen
Veriyskökset	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö		
Maha-suolikanavan verenvuoto	Yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Yleinen	Melko harvinainen
Ripuli	Yleinen	Melko harvinainen
Dyspepsia	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen	Melko harvinainen
Peräsuoliverenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen
Peräpukamaverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Maha-suolikanavan haavauma, sisältäen ruokatorven haavauman	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruokatorvi- ja mahatulehdus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruokatorven refluksitauti	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Nielemishäiriö	Melko harvinainen	Harvinainen
Maksa ja sappi		
Poikkeava maksan toiminta / Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut ALAT	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Harvinainen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος		
Ihoerenvuoto	Yleinen	Yleinen
Alopesia	Tuntematon	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Hemartroosi	Harvinainen	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet		
Urogenitaalinen verenvuoto, sisältäen verivirtsaisuuden	Yleinen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Verenvuoto pistoskohdassa	Harvinainen	Harvinainen
Verenvuoto katetrin kohdassa	Harvinainen	Harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		
Traumaattinen verenvuoto	Harvinainen	Melko harvinainen
Leikkausviillon verenvuoto	Harvinainen	Harvinainen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuotoreaktiot

Dabigatraanieteksiläatin farmakologisen vaikutustavan takia sen käyttöön voi liittyä piilevän tai ilmeisen verenvuodon riskin suurenemista missä tahansa kudoksessa tai elimessä. Merkit, oireet ja vaikeusaste (mukaan lukien tapahtuman johtaminen kuolemaan) vaihtelevat verenvuodon sijainnista ja voimakkuudesta tai laajuudesta ja/tai anemian vaikeusasteesta riippuen. Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (esim. maha-suolikanavan verenvuotoja tai urogenitaalisia verenvuotoja) todettiin useammin pitkäkestoisen dabigatraanieteksiläatihoidon kuin K-vitamiiniantagonistien käytön yhteydessä. Riittävän kliinisen seurannan lisäksi myös hemoglobiini-/hematokriittiarvon tarkistamisesta laboratoriotutkimuksella on siis hyötyä piilevien verenvuotojen havaitsemiseksi.

Verenvuotoriski voi olla suurentunut tietyissä potilasryhmissä, esim. potilailta, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja/tai jotka saavat samanaikaisesti hemostaasiin vaikuttavia hoitoja tai voimakkaita P-gp:n estäjiä (ks. kohta 4.4 Verenvuotoriski). Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat

olla heikotus, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, hengenahdistus ja selittämätön sokki.

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

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

Taulukossa 12 esitetään verenvuototapahtumat keskeisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin tromboembolisen aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyä eteisvärinäpotilailla. Merkittävät verenvuodot ja mikä tahansa verenvuoto esitetään erikseen.

Taulukko 12: Verenvuototapahtumat tutkimuksessa, jossa arvioitiin tromboembolisen aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyä eteisvärinäpotilailla

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

Henkeä uhkaavan verenvuodon ja kallonsisäisen verenvuodon riski oli ryhmiin dabigatraanieteksiläatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla henkilöillä merkitsevästi pienempi kuin varfariiniryhmässä [$p < 0,05$]. Myös verenvuotojen kokonaismäärät olivat tilastollisesti merkitsevästi pienemmät molemmissa dabigatraanieteksiläattiannosryhmissä.

Merkittävien verenvuotojen riski oli ryhmään dabigatraanieteksiläatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla merkitsevästi pienempi kuin varfariiniryhmässä (riskitiheyksien suhde 0,81 [$p = 0,0027$]). Merkittävien maha-suolikanavan verenvuotojen riski oli ryhmään dabigatraanieteksiläatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla merkitsevästi suurempi kuin varfariiniryhmässä (riskitiheyksien suhde 1,48 [$p = 0,0005$]). Vaikutus todettiin pääasiassa vähintään 75-vuotiailla 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. verihutaleiden estäjillä tai P-gp:n estäjillä). Merkittävän verenvuodon riski suurenee tietyissä potilasryhmissä antikoagulaatiohoidon aikana. Dabigatraanin liittyvä verenvuotoriskin suureneminen johtuu maha-suolikanavan verenvuodoista, jotka ilmenevät tyypillisesti dabigatraanieteksiläattihoitoon 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 13 esitetään keskeisten tutkimusten (RE-COVER ja RE-COVER II) yhdistetyssä analyysissä esiintyneet verenvuototapahtumat. Tutkimukset koskivat syvien laskimotukosten ja keuhkoembolioiden hoitoa. Yhdistetyissä tutkimuksissa ensisijaisia turvallisuuden päätetapahtumia eli

merkittäviä verenvuotoja, merkittäviä tai kliinisesti merkityksellisiä verenvuotoja ja mitä tahansa verenvuotoja oli merkitsevästi vähemmän varfariiniin verrattuna (nimellinen alfa 5 %).

Taulukko 13: Syvien laskimotukosten ja keuhkoembolioiden hoitoa koskevissa RE-COVER- ja RE-COVER II -tutkimuksissa esiintyneet verenvuototapahtumat

	Dabigatraanieteksiläatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini	Riskiteheyksien suhde 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)
Kallonsisäiset verenvuodot	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Merkittävät maha-suolikanavan verenvuodot	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Henkeä uhkaavat verenvuodot	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Merkittävät verenvuototapahtumat/kliinisesti merkitykselliset 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 dabigatraanieteksiläatin tai varfariinin ensimmäisestä ottokerrasta alkaen parenteraalisen hoidon päättymisen jälkeen (pelkän oraalisen hoidon jakso). Niihin lukeutuvat kaikki dabigatraanieteksiläatihoidon aikana esiintyneet verenvuototapahtumat. Varfariinihoidon aikana esiintyneistä verenvuototapahtumista mukana ovat kaikki tapahtumat lukuun ottamatta niitä, jotka ilmaantuivat varfariinihoidon ja parenteraalisen hoidon päällekkäisen vaiheen aikana.

Taulukossa 14 esitetään keskeisessä syvien laskimotukosten (SLT) ja keuhkoembolioiden (KE) ehkäisyä koskevassa RE-MEDY-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat. Joitakin verenvuototapahtumia (merkittävät verenvuototapahtumat, kliinisesti merkitykselliset verenvuodot, mikä tahansa verenvuoto) oli merkitsevästi vähemmän dabigatraanieteksiläattia saavilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka saivat varfariinia (nimellinen alfa 5 %).

Taulukko 14: Syvien laskimotukosten (SLT) ja keuhkoembolioiden (KE) ehkäisyä koskevassa RE-MEDY-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat

	Dabigatraanieteksiläatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini	Riskiteheyksien suhde 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)
Kallonsisäiset verenvuodot	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Ei laskettavissa*
Merkittävät maha-suolikanavan verenvuodot	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Ei laskettavissa*
Henkeä uhkaavat verenvuodot	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Ei laskettavissa*

Merkittävät verenvuototapahtumat / kliinisesti merkitykselliset 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)

*Riskitiheyksien suhdetta ei voida arvioida, sillä tapahtumia ei ole ilmennyt kummassakaan kohortissa/hoidossa

Taulukossa 15 esitetään keskeisessä syvien laskimotukosten (SLT) ja keuhkoembolioiden (KE) ehkäisyä koskevassa RE-SONATE-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat. Yhdistettyjen merkittävien verenvuototapahtumien ja kliinisesti merkityksellisten verenvuotojen osuus sekä mikä tahansa verenvuodon osuus oli merkitsevästi pienempi lumelääkettä saavilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka saivat dabigatraanieteksilaattia (nimellinen alfa 5 %).

Taulukko 15: Syvien laskimotukosten (SLT) ja keuhkoembolioiden (KE) ehkäisyä koskevassa RE-SONATE-tutkimuksessa esiintyneet verenvuototapahtumat

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lumelääke	Riskitiheyksien suhde lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli)
Hoitoa saaneet potilaat	684	659	
Merkittävät verenvuototapahtumat	2 (0,3 %)	0	Ei laskettavissa*
Kallonsisäiset verenvuodot	0	0	Ei laskettavissa*
Merkittävät maha-suolikanavan verenvuodot	2 (0,3 %)	0	Ei laskettavissa*
Henkeä uhkaavat verenvuodot	0	0	Ei laskettavissa*
Merkittävät verenvuototapahtumat / kliinisesti merkitykselliset 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)

*Riskitiheyksien suhdetta 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. Markkinoilletulon jälkeen haittavaikutuksia raportoidaan populaatiosta, jonka kokoa ei tunneta, joten haittavaikutusten yleisyyttä ei voida määrittää luotettavasti. Arviot raportoitujen haittavaikutusten yleisyydestä olivat agranulosytoosin osalta 7 tapahtumaa miljoonaa potilasvuotta kohden ja neutropenian osalta 5 tapahtumaa miljoonaa potilasvuotta kohden.

Pediatriset potilaat

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

Yleisesti ottaen haittavaikutusprofiiliin odotetaan olevan samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

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

Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 16 esitetään haittavaikutukset, joita todettiin laskimotromboembolioiden hoitoa ja uusiutumisen ehkäisyä koskevissa tutkimuksissa pediatriisilla potilailla. Ne on luokiteltu elinjärjestelmän mukaisin otsikoin ja esiintymistiheyksittäin seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1 / 1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1 / 10\ 000$, $< 1 / 1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1 / 10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 16: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä / suositeltu termi	Esiintymistiheys
	Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriisilla potilailla
<i>Veri ja imukudos</i>	
Anemia	Yleinen
Pienentynyt hemoglobiiniarvo	Melko harvinainen
Trombosytopenia	Yleinen
Pienentynyt hematokriitti	Melko harvinainen
Neutropenia	Melko harvinainen
Agranulosytoosi	Tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen
Ihottuma	Yleinen
Kutina	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
Angioedeema	Tuntematon
Urtikaria	Yleinen
Bronkospasmi	Tuntematon
<i>Hermosto</i>	
Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen
<i>Verisuonisto</i>	
Verenpurkauma	Yleinen
Verenvuoto	Tuntematon
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Nenäverenvuoto	Yleinen
Veriyskökset	Melko harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
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
<i>Maksa ja sappi</i>	

Poikkeava maksan toiminta / poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Tuntematon
Kohonnut ALAT	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Yleinen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Ihoverenvuoto	Melko harvinainen
Alopesia	Yleinen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Hemartroosi	Tuntematon
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Urogenitaalinen verenvuoto, sisältäen verivirtsaisuuden	Melko harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Verenvuoto pistoskohdassa	Tuntematon
Verenvuoto katetrin kohdassa	Tuntematon
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>	
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 merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ja 75 potilaalla (22,9 %) vähäinen verenvuototapahtuma. Verenvuototapahtumien esiintymistiheys oli yleisesti suurempi vanhimmassa ikäryhmässä (12 – < 18 vuotta: 28,6 %) kuin nuoremmassa ikäryhmässä (vastasyntyneet – < 2 vuotta: 23,3 %; 2 – < 12 vuotta: 16,2 %). Merkittävät tai vaikeat verenvuodot saattavat sijaintipaikasta riippumatta johtaa vammautumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suosittelua suuremmat dabigatraanieteksiläattienokset suurentavat potilaan verenvuotoriskiä.

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

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

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Dabigatraanieteksilaatti on pienimolekyylinen aihiolääke, jolla ei ole lainkaan farmakologista vaikutusta. Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu dabigatraaniksi esteraasin katalysoimassa hydrolyysissa plasmassa ja maksassa. Dabigatraani on voimakas, kilpaileva, reversiibeli suora trombiinin estäjä ja pääasiallinen vaikuttava aine plasmassa. Koska trombiini (seriini-proteaasi) mahdollistaa fibrinogeenin muuttumisen fibriniksi hyytymiskaskadin aikana, sen estäminen estää trombin kehittymisen. Dabigatraani estää vapaata trombiinia, fibriniiniin sitoutunutta trombiinia ja trombiinin aiheuttamaa verihäuteletivisteiden aggregaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kalibroitu kvantitatiivinen laimennetun trombiiniajan (dTT) testi antaa plasman dabigatraanipitoisuudesta arvion, jota voidaan verrata odotettuun dabigatraanipitoisuuteen plasmassa. Kun kalibroidun dTT-testin antama plasman dabigatraanipitoisuus on määritysrajalla tai sen alapuolella, on harkittava lisäksi muita hyytymiskokeita, kuten TT-, ECT- tai APTT-testejä.

ECT-testillä voidaan mitata suoraan suorien trombiinin estäjien aktiivisuutta.

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

Yleisesti voidaan olettaa, että nämä antikoagulaation aktiivisuutta mittaavat testit saattavat kuvata dabigatraanin pitoisuuksia ja voivat auttaa verenvuotoriskin arvioinnissa. Dabigatraanin jäännöspitoisuuden tai jäännöspitoisuuden yhteydessä tehdyn koagulaatiomäärityksen, kuten APTT:n, tuloksen 90. persenttiin ylittymisen (APTT-testin raja-arvot, ks. kohta 4.4, taulukko 5) katsotaan viittaavan suurentuneeseen verenvuotoriskiin.

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

Kun dabigatraanin huippupitoisuudet plasmassa vakaan tilan yhteydessä mitattiin noin 2 tunnin kuluttua 150 mg:n dabigatraanieteksiläätinannoksen (otettiin kahdesti vuorokaudessa) annon jälkeen, pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 175 ng/ml ja vaihteluväli oli 117–275 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin väli). Dabigatraanin jäännöspitoisuudet mitattiin aamulla juuri ennen lääkemannoksen saamista annosvälin lopussa eli 12 tunnin kuluttua dabigatraanin 150 mg:n iltannoksen saamisesta. Näiden jäännöspitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli keskimäärin 91,0 ng/ml, ja vaihteluväli oli 61,0–143 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin väli).

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

- jäännöspitoisuuden yhteydessä (10–16 tuntia edellisen annoksen saamisen jälkeen) mitatun plasman dabigatraanipitoisuuden 90. persentti oli noin 200 ng/ml
- jäännöspitoisuuden yhteydessä (10–16 tuntia edellisen annoksen saamisen jälkeen) mitatun ECT:n pidentyminen noin 3-kertaiseksi verrattuna normaaliarvon ylärajaan viittaa havaittuun ECT:n 90. persenttiin pidentymiseen 103 sekunnilla
- jäännöspitoisuuden yhteydessä (10–16 tuntia edellisen annoksen saamisen jälkeen) mitattu APTT-arvo, joka on yli 2-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna (APTT:n pidentyminen noin 80 sekunnilla), kuvastaa havaintojen 90:ttä persenttiä.

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

Potilailla, jotka saivat 150 mg dabigatraanieteksiläätinäkaksi kertaa vuorokaudessa SLT:n tai KE:n vuoksi, 10–16 tunnin kuluttua annoksen saamisesta annosvälin lopussa (eli 12 tunnin kuluttua dabigatraanin 150 mg:n iltannoksen saamisesta) mitatun dabigatraanin jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo oli 59,7 ng/ml. Vaihteluväli oli 38,6–94,5 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin väli). Kun 150 mg dabigatraanieteksiläätinäkaksi kertaa vuorokaudessa SLT:n ja KE:n hoitoon

- jäännöspitoisuuden yhteydessä (10–16 tuntia edellisen annoksen saamisen jälkeen) mitattujen plasman dabigatraanipitoisuuksien 90. persentti oli noin 146 ng/ml
- jäännöspitoisuuden yhteydessä (10–16 tuntia edellisen annoksen saamisen jälkeen) mitatun ECT:n piteneminen noin 2,3-kertaiseksi verrattuna lähtötilanteeseen viittaa havaittuun ECT:n 90. persenttiin pitenemiseen 74 sekunnilla
- jäännöspitoisuuden yhteydessä (10–16 tuntia edellisen annoksen saamisen jälkeen) mitatun APTT:n 90. persentti oli 62 sekuntia eli 1,8-kertainen verrattuna lähtötilanteeseen.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Etninen tausta

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

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

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

RE-LY-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 18 113 potilasta. Keskimääräinen ikä oli 71,5 vuotta ja keskimääräinen CHADS₂-pistemäärä 2,1. 64 % potilaista oli miehiä, 70 % valkoihoisia ja 16 % aasialaisia. Varfariiniryhmään satunnaistettujen potilaiden keskimääräinen prosentuaalinen TTR-arvo eli aika hoitoalueella (time in therapeutic range; INR 2–3) oli 64,4 % (TTR-arvon mediaani 67 %).

RE-LY-tutkimus osoitti, että 110 mg:n annos dabigatraanieteksilaittia kahdesti vuorokaudessa oli vähintään samanveroinen kuin varfariini aivohalvauksen ja systeemisten embolioiden ehkäisyssä eteisvärinäpotilailla ja siihen liittyi pienempi kallonsisäisten verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen ja merkittävien verenvuotojen riski. 150 mg:n annos kahdesti vuorokaudessa pienensi merkittävästi iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen, verisuoniperäisten kuolemien, kallonsisäisten verenvuotojen ja kaikkien verenvuotojen riskiä verrattuna varfariiniin. Merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus oli tällä annoksella vastaavanlainen kuin varfariinilla. Sydäninfarktien ilmaantuvuus suureni hieman dabigatraaniannoksilla 110 mg ja 150 mg kahdesti vuorokaudessa varfariiniin verrattuna (riskiteheyksien suhde annoksella 110 mg kahdesti vuorokaudessa 1,29; p = 0,0929, ja annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa 1,27; p = 0,1240). INR-arvojen monitoroinnin parantuessa dabigatraanieteksilaitilla havaitut hyödyt suhteessa varfariiniin vähenivät.

Taulukoissa 17–19 esitetään keskeiset tulokset tutkimuksen kokonaispopulaatiossa.

Taulukko 17: RE-LY-tutkimuksessa tutkimusjakson aikana ilmaantuneen ensimmäisen aivohalvauksen tai systeemisen embolian (ensisijainen päätte tapahtuma) analyysi

	Dabigatraanieteksilaitti 110 mg kahdesti vuorokaudessa	Dabigatraanieteksilaitti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini
Satunnaistettuja potilaita	6 015	6 076	6 022
Aivohalvaus ja/tai systeeminen embolia			
Ilmaantuvuudet (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riskiteheyksien suhde 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 18: RE-LY-tutkimuksessa tutkimusjakson aikana ilmaantuneiden ensimmäisten iskeemisten tai hemorragisten aivohalvausten analyysi

	Dabigatraanieteksilaitti 110 mg kahdesti vuorokaudessa	Dabigatraanieteksilaitti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini

Satunnaistettuja potilaita	6 015	6 076	6 022
Aivohalvaus			
Ilmaantuvuudet (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riskiteheyksien suhde 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)
Riskiteheyksien suhde 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)
Riskiteheyksien suhde 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)
Riskiteheyksien suhde 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 19: Analyysi elossaolosta RE-LY-tutkimuksen tutkimusjakson aikana (mistä tahansa syystä johtuneet kuolemat ja sydän- ja verisuonitautikuolemat)

	Dabigatraanietekсилаatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa	Dabigatraanietekсилаatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini
Satunnaistettuja potilaita	6 015	6 076	6 022
Mistä tahansa syystä johtunut kuolema			
Ilmaantuvuudet (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riskiteheyksien suhde varfariiniin verrattuna (95 %:n luottamusväli)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	

p-arvo	0,1308	0,0517	
Verisuoniperäinen kuolema			
Ilmaantuvuudet (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riskitiheyksien suhde 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 20–21 esitetään ensisijaisten tehon ja turvallisuuden päätetapahtumien tulokset oleellisissa alaryhmissä.

Ensisijaisen päätetapahtuman (aivohalvaus ja systeeminen embolia) suhteen riskisuhteet olivat kaikissa alaryhmissä (ikä, paino, sukupuoli, munuaisten toiminta, etninen tausta jne.) vastaavanlaiset kuin varfariinilla.

Taulukko 20: Aivohalvauksen/systeemisen embolian riskitiheyksien suhde ja 95 %:n luottamusväli eri alaryhmissä

Päätetapahtuma	Dabigatraanieteksilatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa vs. varfariini	Dabigatraanieteksilatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa vs. varfariini
Ikä (vuotta)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
≥ 65, < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)		
≥ 30, < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
≥ 50, < 80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51–1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Ensisijaisen turvallisuuden päätetapahtuman, merkittävien verenvuotojen, kohdalla havaittiin, että ikä vaikutti hoitovaikutukseen. Dabigatraaniin liittyvä suhteellinen verenvuotoriski varfariiniin verrattuna suureni iän myötä. Suhteellinen riski oli suurin vähintään 75-vuotiailla potilailla. Samanaikainen verihutaleita estävän asetyylisalisyylihapon tai klopidogreelin käyttö noin kaksinkertaistaa merkittävien verenvuototapahtumien määrän sekä dabigatraanieteksilatin että varfariinin kohdalla. Munuaisten toiminta ja CHADS₂-pistemäärät eivät vaikuttaneet hoitovaikutukseen.

Taulukko 21: Merkittävien verenvuotojen riskitiheyksien suhde ja 95 %:n luottamusväli eri alaryhmissä

Päätetapahtuma	Dabigatraanieteksilatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa vs. varfariini	Dabigatraanieteksilatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa vs. varfariini
Ikä (vuotta)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
≥ 65, < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)		
≥ 30, < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
≥ 50, < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Asetyyilisalisyylihapon 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 monikeskustutkimuksena toteutettu dabigatraanihoidon jatkotutkimus eteisvärinäpotilailla, jotka olivat jatkaneet RE-LY-tutkimuksen loppuun)

RE-LY-jatkotutkimus (RELY-ABLE) toi lisää turvallisuustietoa kohortista, jonka potilaat jatkoivat dabigatraanieteksiläätin 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 kaksoissokkoutetulla dabigatraanieteksiläätinannoksella, jota heidät oli satunnaistettu saamaan RE-LY-tutkimuksessa, pisimmillään 43 kuukauden pituisen seurantajakson ajan RE-LY-tutkimuksen jälkeen (RE-LY- + RELY-ABLE-tutkimusten kokonaisseuranta-ajan keskiarvo 4,5 vuotta). Tutkimukseen osallistui 5 897 potilasta, mikä kattoi 49 % potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan dabigatraanieteksiläätin RE-LY-tutkimuksessa, ja 86 % RELY-ABLE-tutkimukseen soveltuneista potilaista.

Dabigatraanieteksiläätin pitkäaikainen turvallisuusprofiili vahvistettiin molemmille tutkimusannoksille (110 mg kahdesti vuorokaudessa ja 150 mg kahdesti vuorokaudessa) 2,5 vuoden jatkohoidon aikana RELY-ABLE-tutkimuksessa, jolloin pisin altistus aika oli yli 6 vuotta (kokonaisaltistus, 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 vaikuttavuudesta potilailla, joilla oli vasta diagnosoitu ei-läppäperäinen eteisvärinä ja jotka saivat dabigatraanieteksiläätin tosielämän asetelmassa. Tutkimukseen osallistui 4 859 dabigatraanieteksiläätin saavaa potilasta (55 % sai 150 mg kahdesti vuorokaudessa, 43 % sai 110 mg kahdesti vuorokaudessa ja 2 % sai 75 mg kahdesti vuorokaudessa). Potilaiden seuranta kesti 2 vuotta. Keskimääräinen CHADS₂-pistemäärä oli 1,9 ja HAS-BLED-pistemäärä 1,2. Hoidon aikainen seuranta-aika oli keskimäärin 18,3 kuukautta. Merkittävien verenvuotojen esiintyvyys oli 0,97/100 potilasvuotta. Henkeä uhkaavien verenvuotojen raportoitu esiintyvyys oli 0,46/100 potilasvuotta, kallonsisäisten verenvuotojen 0,17/100 potilasvuotta ja maha-suolikanavan verenvuotojen 0,60/100 potilasvuotta. Aivohalvauksen esiintyvyys oli 0,65/100 potilasvuotta.

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

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

Potilaat, joille tehdään katetriablaatio eteisvärinän vuoksi

Prospektiivinen, satunnaistettu, avoin, eksploratiivinen monikeskustutkimus, jossa päätetapahtuma-arviointi vahvistettiin sokkoutetusti ja keskitetysti (RE-CIRCUIT), tehtiin 704 potilaalla, jotka saivat vakiintunutta antikoagulaatiohoitoa. Tutkimuksessa verrattiin keskeytymättömiä dabigatraanieteksilaaattihoitoa annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa keskeytymättömään INR-arvon mukaan säädettyyn varfariinihoitoon kohtauksittaisen tai jatkuvan eteisvärinän katetriablaatiassa. Tutkimukseen osallistuneista 704 potilaasta 317:lle tehtiin eteisvärinäablaatio dabigatraanihoitoa keskeyttämättä ja 318:lle tehtiin eteisvärinäablaatio varfariinihoitoa keskeyttämättä. Ennen katetriablaatiota kaikille potilaille tehtiin ruokatorven kautta sydämen kaikututkimus (transesofageaalinen kaikukardiografia, TEE). Ensisijainen tulos (vahvistettu merkittävä verenvuoto ISTH-kriteereiden mukaan) ilmeni viidellä (1,6 %) potilaalla dabigatraanieteksilaaattiryhmässä ja 22:lla (6,9 %) potilaalla varfariiniryhmässä (riskiero -5,3 %; 95 %:n luottamusväli -8,4; -2,2; $p = 0,0009$). Dabigatraanieteksilaaattiryhmässä ei ilmaantunut aivohalvauksia / systeemisiä embolioita / ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä (yhdistelmäpäätetapahtuma). Varfariiniryhmässä todettiin yksi tällainen tapahtuma (ohimenevä aivoverenkiertohäiriö) ajanjaksolla ablaation tekemisestä 8 viikkoon saakka ablaation jälkeen. Tämä eksploratiivinen tutkimus osoitti, että dabigatraanieteksilaaattiin liittyi merkittävien verenvuototapahtumien määrän merkittävää vähenemistä verrattuna INR-arvon mukaan säädettyyn varfariiniin ablaation yhteydessä.

Potilaat, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) ja stenttaus

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, avoimessa, sokkoutetussa päätetapahtumatutkimuksessa (PROBE) (faasi IIIb), jossa arvioitiin dabigatraanieteksilaaattia (110 mg tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa) ja klopidoogreelillä tai tikagrelorilla (P2Y₁₂-salpaaja) toteutettua kaksoishoitoa verrattuna varfariinilla (mukautettu INR-arvoon 2,0–3,0) sekä klopidoogreelillä tai tikagrelorilla ja asetyylisalisyylihapolla toteutettuun kolmoishoitoon 2 725 potilaalla, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joille tehtiin PCI ja stenttaus (RE-DUAL PCI). Potilaat satunnaistettiin saamaan dabigatraanieteksilaaattia 110 mg kahdesti vuorokaudessa kaksoishoidon osana, dabigatraanieteksilaaattia 150 mg kahdesti vuorokaudessa kaksoishoidon osana tai varfariinia kolmoishoidon osana. Yhdysvaltojen ulkopuolella iäkkäät potilaat (≥ 80 -vuotiaat kaikissa maissa, ≥ 70 -vuotiaat Japanissa) satunnaistettiin dabigatraanieteksilaaattia 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 merkityksellisistä ei-merkittävistä verenvuototapahtumista.

Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli 15,4 % (151 potilasta) dabigatraanieteksilaaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 26,9 % (264 potilasta) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskitehyyksien suhde 0,52; 95 %:n luottamusväli 0,42; 0,63; $p < 0,0001$ vähintään samanveroisuudelle ja $p < 0,0001$ paremmuudelle). Vastaava ilmaantuvuus oli 20,2 % (154 potilasta) dabigatraanieteksilaaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 25,7 % (196 potilasta) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskitehyyksien suhde 0,72; 95 %:n luottamusväli 0,58; 0,88; $p < 0,0001$ vähintään samanveroisuudelle ja $p = 0,002$ paremmuudelle). Kuvailevan analyysin osana merkittäviä TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) -verenvuototapahtumia oli vähemmän molemmissa dabigatraanieteksilaaattia kaksoishoidon osana saaneissa ryhmissä verrattuna ryhmään, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana: 14 tapahtumaa (1,4 %) dabigatraanieteksilaaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 37 tapahtumaa (3,8 %) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskitehyyksien suhde 0,37; 95 %:n luottamusväli 0,20; 0,68; $p = 0,002$) ja 16 tapahtumaa (2,1 %) dabigatraanieteksilaaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 30 tapahtumaa (3,9 %) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskitehyyksien suhde 0,51; 95 %:n luottamusväli 0,28; 0,93; $p = 0,03$). Molemmissa dabigatraanieteksilaaattia kaksoishoidon osana saaneissa ryhmissä esiintyi vähemmän kallonensisäisiä verenvuotoja kuin vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana: 3 tapahtumaa (0,3 %) dabigatraanieteksilaaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 10 tapahtumaa (1,0 %) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskitehyyksien suhde 0,30; 95 %:n luottamusväli 0,08; 1,07; $p = 0,06$) ja 1 tapahtuma (0,1 %) dabigatraanieteksilaaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 8 tapahtumaa (1,0 %) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskitehyyksien suhde 0,12; 95 %:n luottamusväli 0,02; 0,98; $p = 0,047$). Kuolemasta, tromboembolisista tapahtumista (sydäninfarkti, aivohalvaus tai systeeminen embolia) tai

suunnitelmattomasta revaskularisaatiosta koostuvan yhdistetyn tehon päätetapahtuman ilmaantuvuus kahdessa dabigatraanieteksilaaattia kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä yhteensä oli vähintään samanveroinen kuin varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (13,7 % vs. 13,4 %; riskitiheyksien suhde 1,04; 95 %:n luottamusväli 0,84; 1,29; p = 0,0047 vähintään samanveroisuudelle). Kummankaan dabigatraanieteksilaaattia kaksoishoidon osana saaneen ryhmän ja varfariinikolmoishoitoa saaneen ryhmän välillä ei ollut tilastollisia eroja tehon päätetapahtumien yksittäisten osa-alueiden suhteen.

Tämä tutkimus osoitti, että kaksoishoito dabigatraanieteksilaaatilla ja P2Y12-salpaajalla pienensi verenvuotojen riskiä merkittävästi varfariinikolmoishoitoon verrattuna ja että hoidot olivat vähintään samanveroisia tromboembolisten tapahtumien yhdistelmäpätetapahtuman 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 keskenään samanlaisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa (RE-COVER ja RE-COVER II). Tutkimuksissa verrattiin dabigatraanieteksilaaattia (150 mg kahdesti vuorokaudessa) varfariiniin (INR-tavoitearvo 2,0–3,0) potilailla, joilla oli akuutti SLT ja/tai KE. Tutkimusten ensisijaisena tavoitteena oli määrittää, vähentääkö dabigatraanieteksilaaatti ensisijaisen päätetapahtuman esiintyvyyttä vähintään samanveroisesti kuin varfariini. Ensisijainen päätetapahtuma oli oireisen SLT:n ja/tai KE:n uusiutumisen ja näihin liittyvän kuolleisuuden yhdistelmä 6 kuukauden hoitajakson aikana.

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

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

Tutkimukset osoittivat, että dabigatraanieteksilaaattihoito (150 mg kahdesti vuorokaudessa) oli vähintään samanveroinen kuin varfariinihoito (vähintään samanveroisuuden marginaali RE-COVER- ja RE-COVER II -tutkimuksissa: riskiero 3,6 ja riskitiheyksien suhde 2,75).

Taulukko 22: Ensisijaisten ja toissijaisten tehon päätetapahtumien analyysi (laskimotromboemboliaan sisältyy SLT ja/tai KE) yhdistettyjen RE-COVER- ja RE-COVER II -tutkimusten hoidon jälkeisen jakson loppuun asti

	Dabigatraanieteksilaaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini
Hoitoa saaneet potilaat	2 553	2 554
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja laskimotromboembolioista johtuneet kuolemat	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riskitiheyksien suhde varfariiniin verrattuna (95 %:n luottamusväli)	1,09 (0,77; 1,54)	
Toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja mistä tahansa syystä johtuneet kuolemat	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
Laskimotromboembolioista johtuneet kuolemat	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 %:n luottamusväli	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Mistä tahansa syystä johtuneet kuolemat	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 %:n luottamusväli	1,49; 2,62	1,52; 2,66

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

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

RE-MEDY-tutkimuksen tavoitteena oli verrata suun kautta otettavan dabigatraanieteksilaatin (150 mg kahdesti vuorokaudessa) ja varfariinin (INR-tavoitearvo 2,0–3,0) turvallisuutta ja tehoa SLT:n ja/tai KE:n pitkäaikaisessa hoidossa ja oireisen SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisyssä. Yhteensä 2 866 potilasta satunnaistettiin ja 2 856 potilasta sai hoitoa. Dabigatraanieteksilaattihoito 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 dabigatraanieteksilaattihoito (150 mg kahdesti vuorokaudessa) oli vähintään samanveroinen kuin varfariini (vähintään samanveroisuuden marginaali: riskitehyksien suhde 2,85 ja riskiero 2,8).

Taulukko 23: Ensisijaisen ja toissijaisen tehon päätte tapahtumien analyysi (laskimotromboemboliaan sisältyy SLT ja/tai KE) RE-MEDY-tutkimuksen hoidon jälkeisen jaks on loppuun asti

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini
Hoitoa saaneet potilaat	1 430	1 426
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja laskimotromboembolioista johtuneet kuolemat	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riskitehyksien suhde varfariiniin verrattuna (95 %:n luottamusväli)	1,44 (0,78; 2,64)	
Vähintään samanveroisuuden marginaali	2,85	
Potilaat, joilla oli ilmennyt 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		
Vähintään samanveroisuuden marginaali	2,8	

Toissijaiset tehon päätapahtumat		
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja mistä tahansa syystä johtuneet kuolemat	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
Laskimotromboembolioista johtuneet kuolemat	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 %:n luottamusväli	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Mistä tahansa syystä johtuneet kuolemat	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 %:n luottamusväli	0,69; 1,90	0,80; 2,07

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

RE-SONATE osoitti, että dabigatraanieteksilaitti oli parempi kuin lumelääke oireisten SLT-tapahtumien ja/tai KE-tapahtumien uusiutumisen ehkäisyssä, selittämättömät kuolemat mukaan lukien. Riski pieneni 5,6 %:sta 0,4 %:iin (suhteellinen riskin vähenemä 92 % riskiteheyksien suhteen perusteella) hoitjakson aikana ($p < 0,0001$). Ensijaisen päätapahtuman ja kaikkien toissijaisten päätapahtumien kaikki toissijaiset analyysit ja herkkyysanalyysit osoittivat dabigatraanieteksilaitin olevan lumelääkettä parempi.

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

Taulukko 24: Ensijajisten ja toissijajisten tehon päätapahtumien analyysi (laskimotromboemboliaan sisältyy SLT ja/tai KE) RE-SONATE-tutkimuksen hoidon jälkeisen jaksan loppuun asti

	Dabigatraanieteksilaitti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lumelääke
Hoitoa saaneet potilaat	681	662
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja tästä johtuneet kuolemat	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riskiteheyksien suhde lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-arvo (paremmuus)	< 0,0001	
Toissijaiset tehon päätapahtumat		

Oireisen laskimotromboemboolian uusiutuminen ja mistä tahansa syystä johtuneet kuolemat	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
Laskimotromboembolioista johtuneet kuolemat	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
Mistä tahansa syystä johtuneet kuolemat	0 (0)	2 (0,3 %)
95 %:n luottamusväli	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Kliiniset tutkimukset tromboembolioiden ehkäisyssä potilailla, joilla on sydämen tekoläppä
 Faasin II tutkimuksessa tutkittiin dabigatraanieteksilääkkeitä ja varfariinia yhteensä 252 potilaalla, joille mekaaninen sydämen tekoläppä oli asennettu äskettäin (saman sairaalajakson aikana) tai joille mekaaninen sydämen tekoläppä oli asennettu yli kolme kuukautta aiemmin. Dabigatraanieteksilääkkeitä havaittiin enemmän tromboembolisia tapahtumia (lähinnä aivohalvauksia ja oireisia/oireettomia tekoläppätrombooseja) sekä verenvuototapahtumia varfariiniin verrattuna. Potilailla, joille tekoläppä oli asennettu äskettäin, merkittävät verenvuodot ilmenivät lähinnä hemorragisena sydänpussin nestekertymänä, erityisesti potilailla, jotka aloittivat dabigatraanieteksilääkkeitä pian (3. päivänä) sydämen tekoläppäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset dabigatraanieteksilääkkeitä sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisilla potilailla

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

Tutkimuksessa satunnaistettiin kaikkiaan 267 potilasta. Tästä joukosta 176 potilasta sai dabigatraanieteksilääkkeitä ja 90 potilasta tavanomaista hoitoa (yksi satunnaistettu potilas ei saanut hoitoa). Potilaista 168 oli 12 – < 18-vuotiaita, 64 oli 2 – < 12-vuotiaita ja 35 oli alle 2-vuotiaita.

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

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

Turvallisuutta arvioineessa avoimessa yhden ryhmän prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, joka oli faasin III monikeskustutkimus (tutkimus 1160.108), arvioitiin dabigatraanieteksilaattihoidon turvallisuutta laskimotromboemبولioiden uusiutumisen ehkäisyssä pediatriisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaita, jotka edelleen tarvitsivat antikoagulaatiohoitoa kliinisen riskitekijän esiintymisen vuoksi käytyään läpi vahvistetun laskimotromboemبولian 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, että kliininen riskitekijä poistui, tai enintään 12 kuukauden ajan. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat laskimotromboemبولian uusiutuminen, merkittävät ja vähäiset verenvuototapahtumat ja kuolleisuus (yleinen sekä verisuonitukoksiin tai tromboemبولisiin tapahtumiin liittyvä) 6 tai 12 kuukauteen mennessä. Päätetapahtumat vahvasti riippumaton sokkoutettu vahvistustoimikunta.

Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 214 potilasta, joista 162 potilasta kuului ikäryhmään 1 (12 – < 18 vuotta), 43 potilasta ikäryhmään 2 (2 – < 12 vuotta) ja 9 potilasta ikäryhmään 3 (vastasyntynyt < 2 vuotta). Hoitojakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu laskimotromboemبولian uusiutuminen hoidon alkamista seuranneiden ensimmäisten 12 kuukauden aikana.

Hoitojakson aikana ilmenneitä vahvistettuja verenvuototapahtumia ilmoitettiin 48 potilaalla (22,5 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Suurin osa verenvuototapahtumista oli vähäisiä. Kolmella potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Kolmella potilaalla (1,4 %) ilmoitettiin vahvistettu kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Hoitojakson aikana ei esiintynyt kuolemantapauksia. Posttromboottinen oireyhtymä (PTS) ilmeni tai paheni hoitojakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana.

5.2 Farmakokineetiikka

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

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

Imeytyminen

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

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

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Dabigatranin metaboliaa ja erittymistä elimistöä tutkittiin radioaktiivisesti leimatun dabigatranin kerta-annoksen laskimonsisäisen annon jälkeen terveillä miespuolisilla henkilöillä. Laskimonsisäisen annon jälkeen dabigatranista johtuva radioaktiivisuus eliminoitui pääasiallisesti virtsaan (85 %). Ulosteen kautta elimistöä poistui noin 6 % annetusta annoksesta. Yhteensä 88–94 % annetun annoksen radioaktiivisuudesta oli eliminoitunut 168 tuntia annon jälkeen. Dabigatranin konjugoituu muodostaen farmakologisesti aktiivisia asyyglukuronideja. Paikkaisomeereja on neljä, 1-O-, 2-O-, 3-O- ja 4-O-asyylglukuronidi, joista jokaisen osuus plasman koko dabigatranista on alle 10 %. Pieniä määriä muita metaboliitteja pystyttiin havaitsemaan vain erittäin herkällä analyysimenetelmällä. Dabigatranin eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsaan suunnilleen nopeudella 100 ml/min, joka vastaa glomerulusten suodatusnopeutta.

Eliminaatio

Dabigatranin pitoisuus plasmassa pieneni biekspontiaalisesti, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 11 tuntia terveillä iäkkäillä henkilöillä. Toistuvan annon jälkeen terminaalisen puoliintumisaikan havaittiin olevan noin 12–14 tuntia. Annos ei vaikuttanut puoliintumisaikaan. Munuaisten vajaatoiminta pidentää puoliintumisaikaa, ks. taulukko 25.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pienessä joukossa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 10–30 ml/min) sairastavia aikuisia vapaaehtoisia altistus 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 25: Kokonaisdabigatraanin puoliintumisaika terveillä henkilöillä ja henkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Glomerulusten suodatusnopeus (kreatiniinipuhdistuma) (ml/min)	Puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (gCV%; vaihteluväli) (h)
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥ 50 – < 80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥ 30 – < 50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

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

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

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

Kreatiniinipuhdistuman mediaani oli RE-LY-tutkimuksessa 68,4 ml/min. Lähes puolet (45,8 %) RE-LY-tutkimuksen potilaista kuului ryhmään, jossa kreatiniinipuhdistuma oli > 50 – < 80 ml/min. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) plasman dabigatraanipitoisuudet olivat ennen annoksen saamista keskimäärin 2,29-kertaiset ja annoksen saamisen jälkeen keskimäärin 1,81-kertaiset verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min).

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

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

Iäkkäät potilaat

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Ruumiinpaino

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

Sukupuoli

Naispuolisilla eteisvärinäpotilailla jäännöspitoisuudet ja annoksen saamisen jälkeiset pitoisuudet olivat keskimäärin 30 % suuremmat. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2).

Etninen tausta

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

Pediatriset potilaat

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Han/Wistar-rotilla tehdyssä nuorten eläinten toksisuustutkimuksessa verenvuototapahtumien yhteydessä esiintyi kuolleisuutta vastaavanlaisilla altistuksilla, joilla täysikasvuisilla eläimillä todettiin verenvuotoa. Sekä täysikasvuisilla että nuorilla rotilla kuolleisuuden katsotaan liittyvän dabigatraanin

korostuneeseen farmakologiseen vaikutukseen sekä mekaanisten voimien käyttöön lääkkeen annon ja eläinten käsittelyn aikana. Nuorilla rotilla tehdystä toksisuustutkimuksesta saadut tiedot eivät viitanneet siihen, että nuoret eläimet olisivat tavanomaista herkempiä toksisuudelle tai että niillä esiintyisi nuorille eläimille spesifistä toksisuutta.

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

Dabigatraanieteksiläattimesyyläatin aktiivinen osa dabigatraani säilyy pitkään ympäristössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Viinihappo (E334)

Hypromelloosi

Talkki

Hydroksiipropyyliseelluloosa (E463)

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E171)

Hypromelloosi

Musta painoväri

Shellakka (E904)

Propyleeniglykoli (E1520)

Musta rautaoksidi (E172)

Kaliumhydroksidi (E525)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 3 vuotta

Purkki: 3 vuotta tai 60 päivää purkin ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus

Säilytä alle 30 °C.

Purkki

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Säilytä alle 30 °C. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

OPA/Al/kuivausaine-PE-Al/PE-läpipainopakkaukset, joissa on 10, 30, 60 tai 180 kovaa kapselia.

120 ml:n ja 150 ml:n polypropeenipurkit, joissa on lapsiturvallinen polypropeenisuljin ja kuivausaine, ja jotka sisältävät 60 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Otettaessa kovia kapseleita purkista on noudatettava seuraavia ohjeita:

- Korkki avataan painamalla ja kiertämällä.
- Kapseli(e)n ottamisen jälkeen purkki on välittömästi suljettava tiiviisti korkilla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38366

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dabigatran etexilate STADA 150 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller dabigatranetexilatmesilat motsvarande 150 mg dabigatranetexilat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Kapselstorlek "0" (21,50 ± 0,40 mm) med en vit ogenomskinlig överdel märkt med "MD" och vit ogenomskinlig underdel märkt med "150" med svart bläck, innehållande en blandning av vita till ljusgula pellets och ljusgult granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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 venös tromboembolisk sjukdom (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder.

Information om åldersanpassade doseringsformer finns i avsnitt 4.2.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dabigatran etexilate Stada kapslar kan användas till vuxna och pediatrika patienter från 8 års ålder som kan svälja kapslarna hela. Det finns andra åldersanpassade beredningsformer för behandling av barn under 8 år.

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.

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 Dabigatran etexilate Stada vid indikationerna strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE visas i tabell 1.

Tabell 1: 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 (DVT/LE)	300 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen efter behandling med ett parenteralt antikoagulantium i minst 5 dagar
<i>Dossänkning rekommenderas</i>	
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	
<i>Dossänkning ska övervägas</i>	
Patienter 75–80 år	daglig dos dabigatranetexilat på 300 mg eller 220 mg bör väljas baserat på en individuell bedömning av tromboembolisk risk och blödningsrisk
Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30–50 ml/min)	
Patienter med gastrit, esofagit eller gastroesofageal reflux	
Andra patienter med ökad blödningsrisk	

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

Ifall Dabigatran etexilate Stada inte tolereras, bör patienter rådats 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 Dabigatran etexilate Stada

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 Dabigatran etexilate Stada 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 Dabigatran etexilate Stada eller så ofta som det behövs i vissa kliniska situationer där det finns anledning att tro att njurfunktionen kan minska eller försämras (som hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

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

Behandlingstid

Behandlingstiden med Dabigatran etexilate Stada för indikationerna strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE visas i tabell 2.

Tabell 2: Behandlingstid för strokeprevention vid förmaksflimmer och DVT/LE

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

Missad dos

En glömd dos Dabigatran etexilate Stada 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 Dabigatran etexilate Stada

Utsättning av behandling med Dabigatran etexilate Stada 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 Dabigatran etexilate Stada till parenteralt antikoagulantium:

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

Från parenterala antikoagulantia till Dabigatran etexilate Stada:

Behandling med parenteralt antikoagulantium bör avbrytas och behandling med Dabigatran etexilate Stada 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 Dabigatran etexilate Stada 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 Dabigatran etexilate Stada.
- CrCL ≥ 30 -- < 50 ml/min, VKA bör påbörjas 2 dagar före utsättning av Dabigatran etexilate Stada.

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

Från VKA till Dabigatran etexilate Stada:

Avbryt behandlingen. Dabigatran etexilate Stada kan ges så snart INR är $< 2,0$.

Konvertering (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Patienter kan fortsätta använda Dabigatran etexilate Stada under konvertering.

Kateterablation vid förmaksflimmer (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Kateterablation kan genomföras hos patienter som står på behandling med Dabigatran etexilate Stada 150 mg två gånger dagligen. Behandling med Dabigatran etexilate Stada behöver inte avbrytas (se avsnitt 5.1).

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

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår en PCI med stentning kan behandlas med Dabigatran etexilate Stada i kombination med trombocytageragationshämmare efter att hemostas har uppnåtts (se avsnitt 5.1).

Särskilda populationer

Äldre

Se tabell 1 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 1 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 1 ovan och avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Vid svår njurfunktionsnedsättning (CrCL <30 ml/min) är behandling med Dabigatran etexilate Stada 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 dosen Dabigatran etexilate Stada 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 Dabigatran etexilate Stada 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 1 ovan samt avsnitt 4.4 och 4.5). I dessa fall ska Dabigatran etexilate Stada 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.

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

Rekommenderad dos av Dabigatran etexilate Stada kapslar är baserad på patientens vikt och ålder såsom visas i tabell 3. 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 3: Enkeldoser och totala dagliga doser av Dabigatran etexilate Stada i milligram (mg) efter patientens vikt i kilogram (kg) och ålder i år

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

Enkeldoser som kräver kombinationer av fler än en kapsel:

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

Bedömning av njurfunktion före insättning av och under behandling

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

Behandling med Dabigatran etexilate Stada 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 3.

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 Dabigatran etexilate Stada 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 Dabigatran etexilate Stada

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

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med Dabigatran etexilate Stada 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 Dabigatran etexilate Stada 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 Dabigatran etexilate Stada till vitamin K-antagonister (VKA):

Patienter bör påbörja VKA 3 dagar före utsättning av Dabigatran etexilate Stada.

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 Dabigatran etexilate Stada:

Avbryt behandlingen med VKA. Dabigatran etexilate Stada kan ges så snart INR är <2,0.

Administreringssätt

Dabigatran etexilate Stada är avsett för oral användning.

Kapslarna kan tas med eller utan föda. Dabigatran etexilate Stada kapslar 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, nyligen 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 venkateter 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, itrakonazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.5)
- hjärtklaffproteser som fordrar antikoagulationsbehandling (se avsnitt 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för blödning

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

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (idarucizumab) tillgängligt för vuxna patienter när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning.

Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter.

Hemodialys kan avlägsna dabigatran. För vuxna patienter är andra möjliga alternativ färskt helblod eller färskfrost plasma, koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke-aktiverat), rekombinant faktor VIIa eller 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 4) 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 4 summerar faktorer som kan öka risken för blödning.

Tabell 4: Faktorer som kan öka risken för blödning

	Riskfaktorer
Farmakodynamiska och kinetiska faktorer	Ålder ≥ 75 år
Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	Betydande: <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) Mindre: <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

	<ul style="list-style-type: none"> • 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, trombocyttaggregationshämmare, SSRI och SNRI, se avsnitt 4.5), vilka signifikant ökar risken för större blödning, kräver en noggrann risk-nyttabedömning. Dabigatranetexilat bör enbart ges om fördelarna överväger blödningsriskerna.

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

Noggrann klinisk övervakning

Noggrann observation beträffande tecken på blödning eller anemi rekommenderas under hela behandlingsperioden, särskilt vid förekomst av flera riskfaktorer (se tabell 4 ovan). Särskild försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av dabigatranetexilat och verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp-hämmare), framför allt om blödning förekommer, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.5).

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

Utsättning av dabigatranetexilat

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

Om svåra blödningar uppstår måste behandlingen sättas ut, orsaken till blödningen undersökas och användning av det specifikt reverserande läkemedlet idarucizumab kan övervägas hos vuxna patienter. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

Användning av protonpumpshämmare

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

Koagulationsparametrar på laboratorium

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

Test av utspädd trombintid (diluted thrombin time, dTT), koagulationstid för ecarin (ecarin clotting time, ECT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) kan bidra med användbar information, men resultaten bör tolkas med försiktighet på grund av variabilitet mellan tester (se avsnitt 5.1). INR-testet (international normalised ratio) är inte tillförlitligt för patienter som använder dabigatranetexilat, och falskt positiva INR-stegringar har rapporterats. Därför bör INR-test inte utföras.

Tabell 5 visar gränsvärden vid dalvärde för koagulationstest för vuxna patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk. Respektive gränsvärden för pediatrika patienter är inte kända (se avsnitt 5.1).

Tabell 5: Gränsvärden vid dalvärde för koagulationstest för vuxna patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk

Test (dalvärde)	Indikation
	Strokeprevention vid förmaksflimmer och DVT/LE
dTT [ng/ml]	>200
ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	>3
aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	>2
INR	Bör ej utföras

Fibrinolytisk behandling av akut ischemisk stroke

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

Kirurgi och ingrepp

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

Patienter kan fortsätta använda dabigatranetexilat under konvertering. Behandling med dabigatranetexilat (150 mg två gånger dagligen) behöver inte sättas ut hos patienter som genomgår kateterablation för förmaksflimmer (se avsnitt 4.2).

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

Akut kirurgi eller brådskande procedurer

Dabigatranetexilat bör sättas ut tillfälligt. Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (idarucizumab) tillgängligt för vuxna patienter när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

Reversering av dabigatranbehandlingen utsätter patienterna för den risk för trombos 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 6 summerar riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos vuxna patienter.

Tabell 6: 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 7.

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

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

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunktion

Procedurer såsom spinalanestesi kan kräva fullständig hemostatisk funktion.

Risken för spinalt eller epiduralt hematoma kan vara ökad vid traumatisk eller 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 hematoma 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 4), 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.

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, antikardiolipinantikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Hjärtinfarkt

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

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

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

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

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

Pediatrik population

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, dvs. 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 8) 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 8: Interaktion mellan läkemedels transport genom vävnaderna

<u>P-gp-hämmare</u>
Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

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 cirka 2,4 respektive 2,3 gånger efter upprepade doser av dronedaron 400 mg två gånger dagligen och cirka 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 iakttagas 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 dabigatran administrerades samtidigt med en oral singeldos av 600 mg amiodaron, var absorptionsgraden och absorptionshastigheten för amiodaron och dess aktiva metabolit DEA i stort sett oförändrade. AUC och C _{max} för dabigatran ökade cirka 1,6 gånger respektive 1,5 gånger. Med tanke på den långa halveringstiden för amiodaron kan risken för en interaktion kvarstå veckor efter utsättning av amiodaron (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Kinidin	Kinidin gavs i 200 mg-doser varannan timme upp till en totaldos på 1 000 mg. Dabigatranetexilat gavs två gånger dagligen i tre dagar i rad, på den tredje dagen antingen med eller utan kinidin. AUC _{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 (C_{max}) respektive 1,46 gånger (AUC).</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 dabigatranetexilat administreras samtidigt med posakonazol.
<i>Inducerare av P-gp</i>	
<i>Samtidig användning bör undvikas</i>	
t.ex. rifampicin, johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin eller fenytoin	<p>Samtidig administrering förväntas minska dabigatrankoncentrationer.</p> <p>Premedicinering med sondinduceraren 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.</p>
<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 dabigatran inte rekommenderas.
<i>P-gp-substrat</i>	
Digoxin	När dabigatranetexilat gavs samtidigt med digoxin i en studie på 24 friska försökspersoner observerades inte några förändringar av digoxin och inga kliniskt relevanta skillnader i dabigatranexponeringen.

Antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande läkemedel

Det finns ingen eller begränsad erfarenhet från följande behandlingar, som vid samtidig användning av dabigatranetexilat kan öka risken för blödning: antikoagulantia såsom ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH), heparinderivat (fondaparinux, desirudin), trombolytiska läkemedel och vitamin K-antagonister, rivaroxaban eller andra perorala antikoagulantia (se avsnitt 4.3) och

trombocyt aggregationshämmande 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 trombocyt aggregationshämmande 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 9: Interaktioner med antikoagulantia och trombocyt aggregationshämmande läkemedel

NSAID	NSAID givet som tillfällig analgesi har inte förknippats med någon ökad blödningsrisk tillsammans med dabigatranetexilat. I RE-LY-studien sågs kronisk användning av NSAID öka risken för blödning med ungefär 50 % för både dabigatranetexilat och warfarin.
Klopidogrel	Hos unga frivilliga män, resulterade samtidig administrering av dabigatranetexilat och klopidogrel inte till någon ytterligare förlängning av kapillär blödningstid jämfört med klopidogrel i monoterapi. Dessutom förblev $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran samt koagulationsparametrar (som effektmått för dabigatran) eller hämning på trombocyt aggregation (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 dabigatranetexilat 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 enoxaparindosen 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 10: 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 dabigatrans effekt.

Ranitidin	Administrering av ranitidin samtidigt med dabigatranetexilat ledde inte till några kliniskt relevanta effekter på absorptionsgraden för dabigatran.
-----------	---

Interaktioner som har samband med den metabola profilen för dabigatranetexilat och dabigatran
Dabigatranetexilat och dabigatran metaboliseras inte av cytokrom P450-systemet och har ingen effekt *in vitro* på humana cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga relaterade läkemedelsinteraktioner med dabigatran.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida under behandling med dabigatranetexilat.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av dabigatranetexilat hos gravida kvinnor. Data från 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 preimplantationsförlust 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 råttan och kanin. I den pre- och postnatale studien observerades en ökning av den fetala mortaliteten vid doser som var toxiska för mödrarna (vid doser motsvarande 4 gånger högre plasmakoncentration än den som setts hos patienter).

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 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 16,6 % av patienterna med förmaksflimmer som fick förebyggande långtidsbehandling mot stroke och systemisk embolism och hos 14,4 % av de vuxna patienter som behandlades för DVT/LE. Vidare förekom blödning hos 19,4 %

av patienterna i den DVT/LE-förebyggande studien, RE-MEDY (vuxna patienter), och hos 10,5 % av patienterna i den DVT/LE-förebyggande RE-SONATE-studien (vuxna patienter).

Eftersom patientpopulationerna för de tre olika indikationerna inte är jämförbara och blödningshändelser drabbar olika organsystem, följer en summerande beskrivning, i tabeller 12–15 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 11 visar biverkningar som identifierats från studier och från uppföljning av läkemedlet efter godkännandet för indikationerna prevention av tromboembolisk 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 11: Biverkningar

Organklass/föredragen term	Frekvens	
	Prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaks flimmer	DVT/LE behandling och förebyggande av DVT/LE
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		
Anemi	Vanliga	Mindre vanliga
Minskat hemoglobin	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Trombocytopeni	Mindre vanliga	Sällsynta
Minskat hematokrit	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Neutropeni	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Agranulocytos	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>		
Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Pruritus	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta	Sällsynta
Angioödem	Sällsynta	Sällsynta
Urtikaria	Sällsynta	Sällsynta
Bronkialspasm	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		
Intrakraniell blödning	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Blodkärl</i>		
Hematom	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		
Näsblödning	Vanliga	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>		
Gastrointestinal blödning	Vanliga	Vanliga
Buksmärta	Vanliga	Mindre vanliga
Diarré	Vanliga	Mindre vanliga
Dyspepsi	Vanliga	Vanliga
Illamående	Vanliga	Mindre vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga	Vanliga
Hemorroidblödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Magsår inklusive sår i esofagus	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Gastroesofagit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Kräkning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sväljsvårigheter	Mindre vanliga	Sällsynta
Lever och gallvägar		
Avvikande leverfunktioner/leverfunktionstest	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjd ALAT	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjd ASAT	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymmer	Sällsynta	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		
Hudblödning	Vanliga	Vanliga
Alopeci	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Hemartros	Sällsynta	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar		
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Blödning vid injektionsstället	Sällsynta	Sällsynta
Blödning vid kateter	Sällsynta	Sällsynta
Skador och förgifningar och behandlingskomplikationer		
Traumatisk blödning	Sällsynta	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsstället	Sällsynta	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 lokalisering och/eller anemin, allvarlighetsgrad och omfattning. I de kliniska prövningarna sågs slemhinneblödningar (t.ex. gastrointestinala, urogenitala) oftare under långtidsbehandling med dabigatranetexilat jämfört med VKA-behandling. Utöver adekvat klinisk övervakning är därmed testning av hemoglobin/hematokrit på laboratorium värdefullt för att påvisa ockult blödning. Risken för blödningar kan vara högre i vissa patientgrupper, t.ex. patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och/eller på samtidig behandling som påverkar hemostas eller starka P-gp-hämmare (se avsnitt 4.4 Risk för blödning).

Blödningskomplikationer kan manifesteras som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock.

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

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

Tabell 12 visar blödningshändelser fördelat på större blödning och blödning av något slag i den pivotala studien som utvärderade prevention av tromboembolisk stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer.

Tabell 12: Blödningshändelser i en studie som utvärderade prevention av tromboembolisk stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer

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

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

Tabell 13 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 13: Blödningshändelser i studierna RE-COVER och RE-COVER II som utvärderade behandling av DVT och LE

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin	Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)
Patienter inkluderade i säkerhetsanalys	2 456	2 462	
Större blödningshändelser	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniell blödning	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Större gastrointestinal	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)

blödning			
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 14 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 14: Blödningshändelser i RE-MEDY studien som utvärderade förebyggande av DVT och LE

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin	Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)
Behandlade patienter	1 430	1 426	
Större blödningshändelser	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniell blödning	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Kan ej beräknas *
Större gastrointestinal blödning	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Kan ej beräknas *
Livshotande blödning	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Kan ej beräknas *
Större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Blödning av något slag	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Gastrointestinal blödning av något slag	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

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

Tabell 15 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 15: Blödningshändelser i studien RE-SONATE som utvärderade förebyggande av DVT och LE

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

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

Agranulocytos och neutropeni

Agranulocytos och neutropeni har rapporterats i mycket sällsynta fall under användning av dabigatranetexilat efter godkännandet för försäljning. Eftersom biverkningarna som rapporterats efter godkännandet för försäljning är från en population av 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 16 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 16 Biverkningar

	Frekvens
Organklass/föredragen term	behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter
Blodet och lymfsystemet	
Anemi	Vanliga
Minskat hemoglobin	Mindre vanliga
Trombocytopeni	Vanliga

Minskat hematokrit	Mindre vanliga
Neutropeni	Mindre vanliga
Agranulocytos	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	
Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga
Utslag	Vanliga
Pruritus	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
Angioödem	Ingen känd frekvens
Urtikaria	Vanliga
Bronkialspasm	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	
Intrakraniell blödning	Mindre vanliga
Blodkärl	
Hematom	Vanliga
Blödning	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Näsblödning	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga
Buksmärtor	Mindre vanliga
Diarré	Vanliga
Dyspepsi	Vanliga
Illamående	Vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga
Hemorroidblödning	Ingen känd frekvens
Magsår inklusive sår i esofagus	Ingen känd frekvens
Gastroesofagit	Mindre vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Vanliga
Kräkning	Vanliga
Sväljsvårigheter	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	
Avvikande leverfunktioner/leverfunktionstest	Ingen känd frekvens
Förhöjd ALAT	Mindre vanliga
Förhöjd ASAT	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymmer	Vanliga
Hyperbilirubinemi	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Hudblödning	Mindre vanliga
Alopeci	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Hemartros	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Blödning vid injektionsstället	Ingen känd frekvens
Blödning vid kateter	Ingen känd frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Traumatisk blödning	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsstället	Ingen känd frekvens

Blödningsreaktioner

I de två fas III-prövningarna för indikationen behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter drabbades totalt 7 patienter (2,1 %) av en större blödningshändelse,

5 patienter (1,5 %) av en kliniskt relevant icke större blödningshändelse och 75 patienter (22,9 %) av en mindre blödningshändelse. Frekvensen av blödningshändelser var totalt sett högre i den äldsta åldersgruppen (12 till <18 år: 28,6 %) än i de yngre åldersgrupperna (födseln till <2 år: 23,3 %; 2 till <12 år: 16,2 %). Oavsett lokalisering kan en större eller allvarlig blödning leda till funktionsnedsättande, livshotande eller till och med dödligt utfall.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning 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 trombocyt koncentrat bör övervägas vid konstaterad trombocytopeni eller då långtidsverkande trombocythämmande läkemedel har använts. All symtomatisk behandling bör ges enligt läkarens bedömning.

Vid större blödningskomplikationer 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 småmolekylär prodrug utan farmakologisk aktivitet. Efter oral administrering absorberas dabigatranetexilat snabbt och konverteras till dabigatran genom esteraskatalyserad hydrolys i plasma och lever. Dabigatran är en potent, kompetitiv, reversibel direkt trombinhämmer och står för den huvudsakliga aktiviteten i plasma.

Eftersom trombin (serinproteas) möjliggör omvandlingen av fibrinogen till fibrin i koagulationskaskaden, leder hämning av trombin till att utvecklingen av tromboser förhindras. Dabigatran hämmar fritt trombin, fibrinbundet trombin och trombininducerad trombocyttaggregation.

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

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

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

Ett allmänt antagande är att dessa mått på antikoagulationsaktivitet kan spegla dabigatrannivåer och kan erbjuda vägledning för bedömning av blödningsrisken, det vill säga att överskridande av den 90:e percentilen av dalvärden för dabigatran eller en koagulationsanalys såsom aPTT uppmätt vid dalvärde anses vara förknippat med en ökad risk för blödning (gränsvärde för aPTT, se avsnitt 4.4, tabell 5).

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

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

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

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

- motsvarade en aPTT-kvot större än tvåfaldig övre gräns för normalvärde (aPTT-förlängning på omkring 80 sekunder) vid dalvärde (10–16 timmar efter senaste dos) observationer vid den 90:e percentilen

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

Hos patienter som behandlades mot DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen, var det geometriska medelvärdet för dalkoncentrationen av dabigatran, mätt inom 10–16 timmar efter dosering, vid slutet av doseringsintervallet (dvs. 12 timmar efter kvälldosen av 150 mg dabigatran) 59,7 ng/ml med en spridning från 38,6–94,5 ng/ml (25:e-75:e percentilen). För behandling av DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen,

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Etniskt ursprung

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

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

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

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

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

Tabeller 17–19 visar i detalj huvudresultaten i den övergripande populationen:

Tabell 17: 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 händelsesfrekvens

Tabell 18: 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)

Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-värde	0,0001	<0,0001	

% refererar till årlig händelsefrekvens

Tabell 19: 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)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-värde	0,1308	0,0517	
Vaskulär mortalitet			
Incidenser (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-värde	0,2081	0,0430	

% refererar till årlig händelsefrekvens

Tabell 20–21 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 risikkvot jämfört med warfarin.

Tabell 20: Risikkvot 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 trombocyttaggregationshämmarna ASA eller klopidogrel ungefär fördubblar frekvensen av större blödningshändelse för både dabigatranetexilat och warfarin. Det fanns ingen signifikant påverkan på behandlingseffekt för undergrupperna njurfunktion och CHADS₂-poäng.

Tabell 21: Riskkvot och 95 % KI för större blödning fördelat på undergrupper

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

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

Förlängningen av RE-LY-studien (RELY-ABLE) gav ytterligare säkerhetsinformation för en kohort av patienter som fortsatte med samma dosering av dabigatranetexilat som i RE-LY-studien. Patienter var lämpliga för RELY-ABLE-studien om de inte avbrutit behandlingen med studieläkemedlet permanent vid det sista besöket i RE-LY-studien. De inkluderade patienterna fortsatte att få samma dubbelblindade dos av dabigatranetexilat som de randomiserats till i RE-LY, i upp till 43 månaders uppföljning efter RE-LY (totalt medelvärde för uppföljning RE-LY + RELY-ABLE var 4,5 år). 5 897 patienter inkluderades, vilket motsvarar 49 % av patienterna som ursprungligen randomiserats till att få dabigatranetexilat i RE-LY-studien och 86 % av alla lämpliga patienter till RELY-ABLE-studien.

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

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

Data från icke-interventionsstudier

I en icke-interventionsstudie (GLORIA-AF) samlades data avseende säkerhet och effekt in prospektivt (i studiens andra fas) hos patienter nyligen diagnostiserade med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) som fick dabigatranetexilat i en verklig miljö. Studien inkluderade 4 859 patienter som fick dabigatranetexilat (55 % behandlade med 150 mg två gånger dagligen, 43 % behandlade med 110 mg

två gånger dagligen och 2 % behandlade med 75 mg två gånger dagligen). Patienter följdes upp under 2 år. Genomsnittliga CHADS₂- och HAS-BLED-poäng var 1,9 respektive 1,2. Genomsnittlig uppföljningstid under behandling var 18,3 månader. Större blödning uppkom hos 0,97 per 100 patientår. Livshotande blödning rapporterades hos 0,46 per 100 patientår, intrakraniell blödning hos 0,17 per 100 patientår och gastrointestinal blödning hos 0,60 per 100 patientår. Stroke uppkom hos 0,65 per 100 patientår.

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

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

Patienter som genomgår kateterablation vid förmaksflimmer

En prospektiv, randomiserad, öppen, explorativ multicenterstudie med blindad, centralt bedömd utvärdering av resultatmått (RE-CIRCUIT) genomfördes på 704 patienter som stod på stabil antikoagulationsbehandling. Studien jämförde oavbruten behandling med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen med oavbruten behandling med INR-justerat warfarin vid kateterablation av paroxysmalt eller persisterande förmaksflimmer. Av de 704 inkluderade patienterna genomgick 317 ablation av förmaksflimmer med oavbruten behandling med dabigatran och 318 genomgick ablation av förmaksflimmer med oavbruten behandling med warfarin. Alla patienter genomgick en transesofageal ekokardiografi (TEE) före kateterablation. Det primära resultatet (blödningar som bedöms vara större enligt ISTH-kriterier) förekom hos 5 (1,6 %) patienter i gruppen som fick dabigatranetexilat och hos 22 (6,9 %) patienter i gruppen som fick warfarin (riskskillnad -5,3 %; 95 % KI -8,4, -2,2; p = 0,0009). Det förekom ingen händelse av stroke/systemisk embolism/TIA (kombination) i gruppen som fick dabigatranetexilat, och en händelse (TIA) i gruppen som fick warfarin från tiden för ablation och fram till 8 veckor efter ablation. Denna explorativa studie visade att dabigatranetexilat var associerat med en signifikant reduktion av frekvensen av större blödningshändelser jämfört med INR-justerat warfarin vid ablation.

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 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-underlägsen 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 studierna var att avgöra om dabigatranetexilat var icke-underlägsen (non-inferior) warfarin på att minska förekomsten av det primära effektmåttet som var en kombination av återkommande symtomatisk DVT och/eller LE samt relaterade dödsfall inom den 6 månader långa behandlingstiden.

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

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

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

Tabell 22: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för de poolade studierna RE-COVER och RE-COVER II

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Behandlade patienter	2 553	2 554
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)

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

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

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

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

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

Tabell 23: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för RE-MEDY-studien

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

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

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

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

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

Tabell 24: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för RE-SONATE-studien

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

Återkommande symtomatisk VTE och dödsfall av alla orsaker	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % konfidensintervall	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symtomatisk DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % konfidensintervall	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symtomatisk LE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % konfidensintervall	0,00; 0,82	1,16; 3,52
VTE-relaterade dödsfall	0 (0)	0 (0)
95 % konfidensintervall	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Oförklarliga dödsfall	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensintervall	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Dödsfall av alla orsaker	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensintervall	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Kliniska studier av profylax av tromboembolism hos patienter med hjärtklaffproteser

I en fas II-studie undersöktes dabigatranetexilat och warfarin på totalt 252 patienter som nyligen genomgått kirurgiskt byte till mekanisk hjärtklaff (det vill säga under den aktuella sjukhusvistelsen) och patienter som för mer än tre månader sedan erhållit en mekanisk hjärtklaff. Fler tromboemboliska händelser (framför allt stroke och symtomatiska/asymtomatiska klaffprostestromboser) och fler blödningshändelser observerades med dabigatranetexilat än med warfarin. Hos patienter i tidig postoperativ fas förekom större blödning framför allt som hemorragisk perikardiell utgjutning, speciellt hos patienter som påbörjade dabigatranetexilatbehandling tidigt efter hjärtklaffsbytet (det vill säga på tredje dagen) (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

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 referensläkemedlet som innehåller dabigatranetexilat för alla grupper av den pediatrika populationen för indikationen prevention av stroke eller systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter

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

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

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

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

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

En öppen, enarmad multicenterstudie i fas III med prospektiv säkerhetskohort (1160.108) utfördes för att bedöma dabigatranetexilats säkerhet som profylax av återkommande VTE hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder. Patienter som behövde ytterligare antikoagulationsbehandling på grund av förekomst av en klinisk riskfaktor efter slutförd initial behandling för bekräftad VTE (under minst 3 månader) eller efter att ha slutfört studien DIVERSITY kunde inkluderas i studien. Lämpliga patienter fick ålders- och viktbaserade doser av en åldersanpassad beredning (kapslar, dragerat granulat eller oral lösning) av dabigatranetexilat tills den kliniska riskfaktorn inte längre förelåg eller upp till maximalt 12 månader. Studiens primära effektmått inkluderade återinsjuknande i VTE, större och mindre blödningshändelser och mortalitet (totalt och relaterad till trombotiska eller tromboemboliska händelser) vid 6 och 12 månader. Utfallshändelserna bedömdes av en oberoende, blindad bedömningskommitté.

Totalt skrevs 214 patienter in i studien, varav 162 patienter i åldersstratum 1 (från 12 till under 18 års ålder), 43 patienter i åldersstratum 2 (från 2 till under 12 år) och 9 patienter i åldersstratum 3 (från födseln till under 2 års ålder). Under behandlingsperioden återinsjuknade 3 patienter (1,4 %) i VTE som bedömdes som bekräftad VTE inom de första 12 månaderna efter behandlingsstart. Blödningshändelser som bedömdes som bekräftade under behandlingsperioden rapporterades hos 48 patienter (22,5 %) inom de första 12 månaderna. Majoriteten av blödningshändelserna var mindre blödningar. Hos 3 patienter (1,4 %) inträffade en större blödningshändelse som bedömdes som bekräftad inom de första 12 månaderna. Hos 3 patienter (1,4 %) rapporterades bekräftad kliniskt relevant, icke-större blödning inom de första 12 månaderna. Inga dödsfall inträffade under behandlingsperioden. Under behandlingsperioden utvecklade 3 patienter (1,4 %) posttrombotiskt syndrom (PTS) eller försämring av PTS inom de första 12 månaderna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Absorption

En studie som utvärderade post-operativ absorption av dabigatranetexilat, 1–3 timmar efter operation, visade relativt långsam absorption jämfört med friska frivilliga försökspersoner samt en jämn plasmakoncentration-tid-profil utan höga maximala plasmakoncentrationer. Maximal plasmakoncentration uppnåddes 6 timmar efter administrering under en postoperativ period på grund

av bidragande faktorer såsom anestesi, gastrointestinal pares och kirurgiska effekter oberoende av läkemedlets orala beredningsform. Ytterligare en studie visade att långsam och fördröjd absorption vanligen endast förekommer på operationsdagen. Påföljande dagar var absorptionen av dabigatran snabb med maximal plasmakoncentration 2 timmar efter administrering.

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

C_{max} och AUC var proportionella mot dosen.

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

Plasmakoncentrationen av dabigatran uppvisade en biexponentiell nedgång med en genomsnittlig terminal halveringstid på 11 timmar hos friska äldre försökspersoner. Efter upprepade doser observerades en terminal halveringstid på omkring 12–14 timmar. Halveringstiden var oberoende av dosen. Halveringstiden är förlängd om njurfunktionen är nedsatt vilket framgår av tabell 25.

Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens

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

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

Tabell 25: Halveringstid av totalt dabigatran hos friska försökspersoner och försökspersoner med nedsatt njurfunktion

glomerulär filtrationshastighet (CrCL) [ml/min]	gMedel (gCV %; intervall) halveringstid [h]
≥80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)

≥50 – <80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥30 – <50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
<30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

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

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

Dabigatranclearance via hemodialys undersöktes hos 7 vuxna patienter med terminal njursvikt (ESRD) utan förmaksflimmer. Dialysen utfördes med dialyshastigheten 700 ml/min under fyra timmar och med blodflöden på antingen 200 ml/min eller 350–390 ml/min. Detta ledde till att 50 % respektive 60 % av dabigatrankoncentrationerna avlägsnades. Mängden substans som avlägsnas genom dialys är proportionell mot blodflödet upp till en blodflödes hastighet på 300 ml/min. Dabigatrans antikoagulerande aktivitet minskade med minskande plasmakoncentrationer och PK/PD-förhållandet påverkades inte av denna procedur.

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

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

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

Äldre patienter

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Kroppsvikt

Dalvärden för dabigatrankoncentrationer var omkring 20 % lägre hos 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

För förmaksflimmerpatienter var dalvärden och koncentrationer efter dos i genomsnitt 30 % högre hos kvinnliga patienter. 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 dalexponeringar 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml och 99,1 ng/ml hos pediatrika VTE-patienter i åldern 0 till <2 år, 2 till <12 år respektive 12 till <18 år.

Farmakokinetiska interaktioner

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse 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 råttor 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-råttor 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 råttor och mus fanns det ingen evidens för någon karcinogen potential vid dabigatrandoser upp till maximalt 200 mg/kg.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Innehåll i kapseln

Vinsyra (E334)

Hypromellos

Talk
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhölje
Titandioxid (E171)
Hypromellos

Svart tryckfärg
Shellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år

Burk: 3 år eller 60 dagar efter att burken öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister
Förvaras vid högst 30 °C.

Burk
Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Al/torkmedel PE-Al/PE blister innehållande 10, 30, 60 eller 180 hårda kapslar.

120 ml och 150 ml polypropen-burkar med barnskyddande polypropenförlutning och ett torkmedel innehållande 60 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Observera följande anvisningar när en hård kapsel tas ut ur burken:

- Tryck och vrid för att öppna locket.
- Efter kapseln har tagits ut ska locket omedelbart sättas på igen och stängas ordentligt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38366

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.11.2023