

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dabigatran etexilate Sandoz 75 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 75 mg dabigatraanieteksilaattia (mesilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Koon 2 kapseli, jossa on valkoinen, läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu merkintä ”MD”, ja valkoinen, läpinäkymätön runko-osa, johon on painettu mustalla musteella merkintä ”75”. Kapseli sisältää sekoituksen valkoisia tai vaaleankeltaisia pellettejä ja vaaleankeltaisia rakeita. Koko noin 17,9 mm x 6,4 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Iän mukaiset lääkemuodot, ks. kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Dabigatran etexilate Sandoz -kapseleita voidaan käyttää aikuisille ja vähintään 8-vuotiaille pediatriisille potilaille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina.

Päällystettyjä dabigatraanieteksilaattirakeita voidaan antaa alle 12-vuotiaille lapsille heti, kun lapsi pystyy nielemään soseutettua ruokaa. Dabigatraanieteksilaattijauhetta ja liuotinta oraaliliuosta varten käytetään vain alle 1-vuotiaille lapsille.

Dabigatran etexilate Sandoz on saatavana vain kovina kapseleina. Alle 8-vuotiaille pediatriisille potilaille on käytettävä muita valmisteita.

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

Laskimotromboemboolian primaaripreventio ortopedisessä kirurgiassa

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

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

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

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

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

Munuaisten toiminnan arviointi ennen dabigatraanieteksilaattihoidon aloittamista ja sen aikana:

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

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

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

Unohtunut annos

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

Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Iäkkäät

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

Paino

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää dabigatraanieteksilaattia pediatrialle potilaille laskimotromboembolioiden primaaripreventioon elekttiivisen lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen.

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrialle potilaille

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

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

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

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

Taulukko 2: Dabigatraanieteksilaatin kerta-annos ja kokonaisvuorokausiannos milligrammoina (mg) potilaan painon (kg) ja iän (vuosi) mukaan

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

Kerta-annokset, jotka vaativat useampien kapselien yhdistelmiä:

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

Munuaisten toiminnan arviointi ennen hoidon aloittamista ja sen aikana

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

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

Potilaita, joiden eGFR-arvo on ≥ 50 ml/min/1,73 m², pitää hoitaa taulukon 2 mukaisilla annoksilla.

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

Hoidon kesto

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

Unohtunut annos

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

Yksittäisen unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei koskaan saa ottaa kaksinkertaista annosta.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

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

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

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoidoon:

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

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

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

K-vitamiiniantagonistihoidon vaihtaminen dabigatraanieteksilaattihoidoon:

K-vitamiiniantagonistihoido lopetetaan. Dabigatraanieteksilaattihoido voidaan aloittaa, kun INR-arvo on < 2,0.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Kapselit pitää niellä kokonaisena vesilasillisen kera, jotta niiden kulkeutuminen mahaan helpottuu.

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

Alle 8-vuotiaille pediatriisille potilaille ja potilaille, joilla on nielemisvaikeuksia tai jotka eivät osaa niellä, on markkinoilla saatavana muita asianmukaisia hoitomuotoja, kuten:

- Päälystetyt dabigatraanieteksilaattirakeet, joita voidaan antaa alle 12-vuotiaille lapsille heti, kun lapsi pystyy nielemään soseutettua ruokaa.
- Dabigatraanieteksilaattijauhe ja liuotin oraaliin varten, jota käytetään vain alle 1-vuotiaille lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) aikuispotilailla
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² pediatriisilla potilailla

- Jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riskitekijänä. Niitä voivat olla nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuiset kasvaimet, joihin liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo- tai selkäydinvamma, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto, todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat, valtimo-laskimoepämuodostumat, vaskulaariset valtimonpullistumat tai vakavat selkärangan- tai aivojensisäiset vaskulaariset poikkeamat
- Minkä tahansa antikoagulantin samanaikainen käyttö, esimerkiksi fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini (enoksapariini, daltepariini jne.), hepariinijohdannaiset (fondaparinuksi jne.), suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne.), paitsi erityistilanteissa. Näitä tilanteita ovat antikoagulaatiohoidon vaihtaminen (ks. kohta 4.2), fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri tai fraktioimattoman hepariinin anto eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohta 4.5)
- Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavilla voimakkailla P-gp:n estäjillä: systeeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli, dronedaroni ja glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksen yhdistelmä (ks. kohta 4.5)
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen teko-läppä (ks. kohta 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Verenvuotoriski

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

Aikuispotilaille henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä spesifinen vastalääke idarusitsumabi. Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriisilla potilailla.

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

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

Riskitekijät

Taulukossa 3 on yhteenveto tekijöistä, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

Taulukko 3: Tekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

| | Riskitekijät |
|--|---|
| Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät | Ikä \geq 75 vuotta |
| Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät | <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. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori, 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"> • ASA ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli • Tulehduskipulääkkeet • SSRI-lääkkeet tai SNRI-lääkkeet • Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia |
| Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski | <ul style="list-style-type: none"> • Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt • Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma • Bakterienendokardiitti • Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti |

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

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

Varotoimet ja verenvuotoriskin hallinta

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta, ks. myös kohta 4.9.

Hyöty-riskiarviointi

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

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

Tarkka kliininen seuranta

Tarkkaa seurantaan verenvuodon tai anemian merkkien varalta suositellaan koko hoitajakson ajan, erityisesti jos potilaalla on useampia riskitekijöitä (ks. taulukko 3 yllä). Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun dabigatraanieteksiläattia annetaan samanaikaisesti verapamiilin, amiodaronin, kinidiinin tai klaritromysiinin (P-gp:n estäjiä) kanssa, erityisesti verenvuodon esiintyessä ja etenkin potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.5).

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

Dabigatraanieteksiläattihoidon lopettaminen

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

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

Protonipumpun estäjien käyttö

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

Hyytymisarvojen laboratoriomääritykset

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

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

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

Taulukko 4 osoittaa hyytymiskokeiden jäännöspitoisuuksilla aikuispotilaille mitatut raja-arvot, jotka saattavat liittyä lisääntyneeseen vuotoriskiin. Pediatriisten potilaiden vastaavia raja-arvoja ei tunneta (ks. kohta 5.1).

Taulukko 4: Hyytymiskokeiden jäännöspitoisuuksilla aikuispotilaille mitatut raja-arvot, jotka saattavat liittyä lisääntyneeseen vuotoriskiin.

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

Fibrinolyttisten lääkevalmisteiden käyttö akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa

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

Leikkaukset ja toimenpiteet

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

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

Hätäleikkaukset tai kiireelliset toimenpiteet

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

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

Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

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

Elektiiviset leikkaukset

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

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

Taulukko 5: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilaille

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

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

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

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

Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/lumbaalipunktio

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

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

Postoperatiivinen vaihe

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

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

Potilaat, joilla on korkea leikkauskuolleisuusriski ja sisäisiä riskitekijöitä tromboembolisille tapahtumille

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

Lonkkamurtumaleikkaus

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

Maksan vajaatoiminta

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

Yhteisvaikutukset P-gp:n indusoijien kanssa

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

Potilaat, joilla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

Suun kautta otettavia suoria antikoagulantteja, mukaan lukien dabigatraanieteksilääkiä, 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 johtaa uusiutuviin verisuonitukoksiin useammin kuin K-vitamiiniantagonistihoido.

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

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

Pediatriset potilaat

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

Tietoa apuaineista

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova 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 7) samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti plasman dabigatraanipitoisuuksia.

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

Taulukko 7: Transportteriyhteisvaikutukset

| | |
|--|---|
| <u>P-gp:n estäjät</u> | |
| <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 vastaavasti 2,53-kertaiseksi ja 2,49-kertaiseksi toistuvan, kerran vuorokaudessa otetun 400 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen. |
| Dronedaroni | Kun dabigatraanieteksilaattia ja dronedaronia annettiin samanaikaisesti, dabigatraanin AUC _{0-∞} -arvo kasvoi noin 2,4-kertaiseksi ja C _{max} -arvo noin 2,3-kertaiseksi toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 400 mg:n dronedaroniannoksen jälkeen ja vastaavasti noin 2,1-kertaiseksi ja 1,9-kertaiseksi 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen. |
| Itrakonatsoli, siklosporiini | <i>In vitro</i> -tulosten perusteella voidaan odottaa samanlaisia vaikutuksia kuin ketokonatsolilla. |
| Glekapreviiri / pibrentasviiri | Dabigatraanieteksilaatin ja P-gp:n estäjien glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksisen yhdistelmän samanaikaisen käytön on osoitettu lisäävän dabigatraanialtistusta, ja se voi suurentaa verenvuotoriskiä. |
| <i>Samanaikaista käyttöä ei suositella</i> | |

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

| | |
|--|--|
| | Annettaessa samanaikaisesti 90 mg tikagreloria kahdesti vuorokaudessa (ylläpitoannos) ja 110 mg dabigatraanieteksiläätin, vakioitu dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi 1,26-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,29-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksiläätin antoon. |
| Posakonatsoli | Myös posakonatsoli estää P-gp:tä jossain määrin, mutta sitä ei ole kliinisesti tutkittu. Dabigatraanieteksiläätin ja posakonatsolin yhtäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. |
| <i><u>P-gp:n indusoijat</u></i> | |
| <i>Samanaikaista käyttöä tulee välttää</i> | |
| Esim. rifampisiini, mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamatsepiini tai fenytoiini | Samanaikainen käyttö todennäköisesti pienentää dabigatraanipitoisuuksia. Koeolosuhteissa annetun indusoija rifampisiinin anto etukäteen 600 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan alensi dabigatraanin huippupitoisuutta 65,5 % ja kokonaisaltistusta 67 %. Indusoiva vaikutus väheni ja dabigatraanialtistus oli lähellä referenssiä seitsemäntenä päivänä rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen. Hyötyosuuden kasvua ei enää havaittu seuraavan 7 päivän aikana. |
| <i><u>Proteaasineistäjät, kuten ritonaviiri</u></i> | |
| <i>Samanaikaista käyttöä ei suositella</i> | |
| Esim. ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaasineistäjien kanssa | Nämä vaikuttavat P-gp:n toimintaan (joko inhiboivat tai indusoivat). Niitä ei ole tutkittu ja siksi niiden samanaikaista käyttöä dabigatraanieteksiläätin kanssa ei suositella. |
| <i><u>P-gp:n substraatti</u></i> | |
| Digoksiini | Annettaessa dabigatraanieteksiläätin samanaikaisesti digoksiinin kanssa tutkimuksessa, jossa oli mukana 24 tervettä henkilöä, ei havaittu muutoksia digoksiinialtistuksessa eikä kliinisesti merkittäviä muutoksia dabigatraanialtistuksessa. |

Antikoagulantit ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet

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

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

Taulukko 8: Yhteisvaikutukset antikoagulanttien ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

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

Muut yhteisvaikutukset

Taulukko 9: Muut yhteisvaikutukset

| | |
|---|---|
| <i>Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)</i> | |
| SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet | Faasin III kliinisessä tutkimuksessa, jossa dabigatraania verrattiin varfariiniin aivohalvauksien ehkäisyssä eteisvärinäpotilailla (RE-LY), SSRI-lääkkeet ja SNRI-lääkkeet lisäsivät 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 dabigatraanieteksilaatin tehoa vähentävää vaikutusta. |
| Ranitidiini | Ranitidiinin annolla samanaikaisesti dabigatraanieteksilaatin kanssa ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dabigatraanin imeytymisen määrään. |

Dabigatraanieteksilaatin ja dabigatraanin metaboliseen profiiliin liittyvät yhteisvaikutukset

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

On vain vähän tietoja dabigatraanieteksilaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dabigatran etexilate Sandoz -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin laskimotromboemboolian estämistä, 6 684 potilasta hoidettiin dabigatraanieteksilaaatin 150 mg:n tai 220 mg:n annoksella vuorokaudessa.

Yleisimmin raportoidut tapahtumat ovat verenvuodot, joita ilmenee keskimäärin 14 %:lla potilaista; merkittävien vuotojen esiintymistiheys (sisältäen haavan vuodot) on vähemmän kuin 2 %.

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

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 10 haittavaikutukset 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 10: Haittavaikutukset

| Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi | Esiintymistiheys |
|-----------------------------------|-------------------|
| Veri ja imukudos | |
| Hemoglobiinin lasku | Yleinen |
| Anemia | Melko harvinainen |
| Hematokriitin lasku | Melko harvinainen |
| Trombosytopenia | Harvinainen |
| Neutropenia | Tuntematon |
| Agranulosytoosi | Tuntematon |
| Immuunijärjestelmä | |
| Lääkeyliherkkyys | Melko harvinainen |
| Anafylaktinen reaktio | Harvinainen |
| Angioedeema | Harvinainen |
| Urtikaria | Harvinainen |
| Ihottuma | Harvinainen |

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

| | |
|-----------------------------------|------------------|
| Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi | Esiintymistiheys |
| Toimenpiteen jälkeinen dreenerite | Harvinainen |

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuotoreaktiot

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

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

Taulukossa 11 on kuvattu haittavaikutuksena verenvuodon saaneiden potilaiden osuus (%) käyttöaiheessa laskimotromboemboolian primaaripreventio annetun hoidon aikana lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen kahdessa keskeisessä tutkimuksessa, annoksen mukaan.

Taulukko 11: Haittavaikutuksena verenvuodon saaneiden potilaiden osuus (%)

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

Agranulosytoosi ja neutropenia

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

Pediatriset potilaat

Dabigatraanieteksilaatin turvallisuutta laskimotromboemboolioiden hoidossa ja uusiutumisen ehkäisyssä pediatrisille potilaille tutkittiin kahdessa faasin III tutkimuksessa (DIVERSITY ja 1160.108). Kaikkiaan 328 pediatrista potilasta sai dabigatraanieteksilaattihoidon. Potilaat saivat iän ja painon mukaan mukautetut dabigatraanieteksilaattiannokset ikään sopivana lääkehoitona.

Yleisesti ottaen haittavaikutusprofiilin odotetaan olevan samanlainen lapsilla ja aikuisilla. Haittavaikutuksia esiintyi yhteensä 26 %:lla pediatriasta potilaista, jotka saivat dabigatranieteksiläattia laskimotromboembolioiden hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn.

Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 12: Haittavaikutukset

| | Esiintymistiheys |
|---|--|
| Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi | Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriassa potilailla |
| Veri ja imukudos | |
| Anemia | Yleinen |
| Hemoglobiinin lasku | Melko harvinainen |
| Trombosytopenia | Yleinen |
| Hematokriitin lasku | Melko harvinainen |
| Neutropenia | Melko harvinainen |
| Agranulosytoosi | Tuntematon |
| Immuunijärjestelmä | |
| Lääkeyliherkkyys | Melko harvinainen |
| Ihottuma | Yleinen |
| Kutina | Melko harvinainen |
| Anafylaktinen reaktio | Tuntematon |
| Angioedeema | Tuntematon |
| Urtikaria | Yleinen |
| Keuhkoputkien supistuminen | Tuntematon |
| Hermosto | |
| Kallonsisäinen verenvuoto | Melko harvinainen |
| Verisuonisto | |
| Verenpurkauma | Yleinen |
| Verenvuoto | Tuntematon |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | |
| Nenäverenvuoto | Yleinen |
| Veriyskökset | Melko harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö | |
| Maha-suolikanavan verenvuoto | Melko harvinainen |
| Vatsakipu | Melko harvinainen |
| Ripuli | Yleinen |
| Dyspepsia | Yleinen |
| Pahoinvointi | Yleinen |
| Peräsuoliverenvuoto | Melko harvinainen |
| Peräpukamaverenvuoto | Tuntematon |
| Maha-suolikanavan haavauma, sisältäen ruokatorven haavauman | Tuntematon |
| Ruokatorvi- ja mahatulehdus | Melko harvinainen |
| Ruokatorven refluksitauti | Yleinen |
| Oksentelu | Yleinen |
| Nielemishäiriö | Melko harvinainen |

| | Esiintymistiheys |
|---|--|
| Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi | Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriisilla potilailla |
| Maksa ja sappi | |
| Poikkeava maksan toiminta/ Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa | Tuntematon |
| Kohonnut ALAT | Melko harvinainen |
| Kohonnut ASAT | Melko harvinainen |
| Kohonnut maksaentsyymiarvo | Yleinen |
| Hyperbilirubinemia | Melko harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudus | |
| Ihoverenvuoto | Melko harvinainen |
| Alopesia | Yleinen |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| Hemartroosi | Tuntematon |
| Munuaiset ja virtsatiet | |
| Urogenitaalinen verenvuoto, sisältäen verivirtsaisuuden | Melko harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | |
| Verenvuoto pistoskohdassa | Tuntematon |
| Verenvuoto katetrin kohdassa | Tuntematon |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | |
| Traumaattinen verenvuoto | Melko harvinainen |
| Leikkausviillon verenvuoto | Tuntematon |

Verenvuotoreaktiot

Kahdessa faasin III tutkimuksessa käyttöaiheessa laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriisille potilaille kaikkiaan 7 potilaalla (2,1 %) esiintyi merkittävä verenvuototapahtuma, 5 potilaalla (1,5 %) kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ja 75 potilaalla (22,9 %) pieni verenvuototapahtuma. Verenvuototapahtumien esiintymistiheys oli yleisesti suurempi vanhimmassa ikäryhmässä (12 – < 18 vuotta: 28,6 %) kuin nuoremmassa ikäryhmässä (vastasyntyneet – < 2 vuotta: 23,3 %; 2 – < 12 vuotta: 16,2 %). Merkittävät tai vakavat vuodot saattavat sijaintipaikasta riippumatta johtaa vammautumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 dabigatraanieteksiläannokset lisäävät potilaan verenvuodon vaaraa.

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

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

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta

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

Aikuispotilaille tilanteissa, joissa dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä sen farmakodynaamisia vaikutuksia antagonisoiva spesifinen vastalääke (idarusitumabi). Idarusitumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriassa potilailla (ks. kohta 4.4).

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

ECT-testillä voidaan mitata suoraan suorien trombiinin estäjien aktiivisuutta.

Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaikatesti (APTT) 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 voivat heijastaa dabigatraanin pitoisuuksia ja voivat auttaa arvioimaan verenvuotoriskiä. Dabigatraanin pitoisuuden tai koagulaatiomäärityksen kuten APTT:n 90 % fraktiilin ylittymisen jäännöspitoisuuksilla (APTT-testin raja-arvot, ks. kohta 4.4, taulukko 4) katsotaan viittaavan suurentuneeseen verenvuotoriskiin.

Laskimotromboemboolian primaaripreventio ortopedisessä kirurgiassa

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

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

Potilailla, joille annettiin 220 mg dabigatraanieteksilaattia kerran vuorokaudessa laskimotromboemboolioiden ehkäisyyn lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen,

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Etninen tausta

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

Kliiniset kokeet laskimotromboemboolian ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen

Kahdessa laajassa satunnaistetussa, rinnakkaisryhmällisessä annoksen määrittämiseksi tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa potilaat, joille tehtiin elektiivinen merkittävä ortopedinen leikkaus (toisessa polven tekonivelleikkaus ja toisessa lonkan tekonivelleikkaus) saivat 75 mg tai 110 mg dabigatraanieteksilaattia 1–4 tunnin kuluessa leikkauksesta, ja tämän jälkeen 150 mg tai 220 mg

kerran vuorokaudessa, kun verenvuodon tyrehtyminen oli varmistettu, tai 40 mg enoksapariinia leikkausta edeltävänä päivänä ja päivittäin sen jälkeen.

RE-MODEL-tutkimuksessa (polven tekonivelleikkaus) hoito kesti 6–10 päivää ja RE-NOVATE-tutkimuksessa (lonkan tekonivelleikkaus) 28–35 päivää. Yhteensä 2 076 potilasta (polvi) ja 3 494 potilasta (lonkka) hoidettiin vastaavasti.

Kaikkien laskimotromboembolioiden (sisältää keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen tai distaalisen syvälaskimotukoksen) sekä kokonaiskuolleisuuden yhdistelmä oli molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma. Vakavien laskimotromboembolioiden (sisältää keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen syvälaskimotukoksen) sekä laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden yhdistelmä oli toissijainen päätetapahtuma, ja sen katsotaan olevan kliinisesti merkittävämpi.

Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että 220 mg ja 150 mg dabigatraanieteksilaaattia eivät olleet tilastollisesti huonompia kuin enoksapariini kaikkien laskimotromboembolioiden ja kokonaiskuolleisuuden suhteen. Piste-estimaattia käytettäessä vakavien laskimotromboembolioiden ja laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden esiintyvyys 150 mg:n annoksella oli hieman huonompi kuin enoksapariinilla (taulukko 13). Paremmat tulokset saatiin 220 mg:n annoksella, jossa merkittävien laskimotromboembolioiden piste-estimaatti oli hieman parempi kuin enoksapariinilla (taulukko 13).

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

Kliinisissä faasin 3 tutkimuksissa ei teho- ja turvallisuustiedoissa ollut eroja miesten ja naisten välillä.

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

Tiedot päätetapahtumista ”vakavat laskimotromboemboliat” ja ”laskimotromboemboliasta johtuva kuolleisuus” olivat yhteneviä ensisijaisen päätetapahtuman kanssa ja ne esitetään taulukossa 13.

Tiedot päätetapahtumista ”kaikki laskimotromboemboliat” ja mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus esitetään taulukossa 14.

Tiedot vahvistetuista päätetapahtumista ”merkittävä vuoto” esitetään alla taulukossa 15.

Taulukko 13: Vakavan laskimotromboembolian ja laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden analyysi hoidon aikana ortopeidisissä kirurgisissa RE-MODEL- ja RE-NOVATE-tutkimuksissa

| Tutkimus | Dabigatraanieteksilaaatti 220 mg | Dabigatraanieteksilaaatti 150 mg | Enoksapariini 40 mg |
|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| RE-NOVATE (lonkka) | | | |
| N | 909 | 888 | 917 |
| Ilmaantuvuus (%) | 28 (3,1) | 38 (4,3) | 36 (3,9) |
| Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin | 0,78 | 1,09 | |
| 95 % luottamusväli | 0,48; 1,27 | 0,70; 1,70 | |
| RE-MODEL (polvi) | | | |
| N | 506 | 527 | 511 |
| Ilmaantuvuus (%) | 13 (2,6) | 20 (3,8) | 18 (3,5) |
| Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin | 0,73 | 1,08 | |
| 95 % luottamusväli | 0,36; 1,47 | 0,58; 2,01 | |

Taulukko 14: Kaikkien laskimotromboemolioiden ja mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden analyysi hoidon aikana ortopedisissä kirurgisissa RE-NOVATE- ja RE-MODEL-tutkimuksissa

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

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

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

Kliiniset tutkimukset tromboemolian ehkäisyssä potilailla, joilla on sydämen tekoläppä

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

Pediatriset potilaat

Kliiniset kokeet laskimotromboemolian ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset dabigatraanieteksilaaattia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä tromboemolioiden preventiossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä, kun käyttöaiheena on laskimotromboemolioiden primaaripreventio potilaille, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekonivelleikkaus (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrialle

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

Tutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 267 potilasta. Tästä joukosta 176 potilasta sai dabigatraanieteksilahoidon ja 90 potilasta tavanomaista hoitoa (1 tutkimukseen satunnaistettu potilas ei saanut hoitoa). Potilaista 168 oli 12 – < 18-vuotiaita, 64 oli 2 – < 12-vuotiaita ja 35 oli alle 2-vuotiaita.

Yhteensä 267 satunnaistetusta potilaasta yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman kriteerit (trombin täydellinen liukeneminen, laskimotromboemboolian uusiutumattomuus sekä se, että laskimotromboembooliaan ei liity kuolleisuutta) täytti 81 dabigatraanieteksilahoidon saanutta potilasta (45,8 %) ja 38 tavanomaista hoitoa saanutta potilasta (42,2 %). Vastaavan suuruinen ero osoitti, että dabigatraanieteksilahoidon vähensi päätetapahtuman esiintyvyyttä samanveroisesti kuin tavanomainen hoito. Pääsääntöisesti yhteneväisiä tuloksia havaittiin myös alaryhmissä: hoidon vaikutuksessa ei ollut merkittäviä eroja iän, sukupuolen, alueen ja tiettyjen riskitekijöiden esiintymisen mukaisissa alaryhmissä. Kolmen ikäryhmän mukaan tarkasteltuna ensisijaisen tehon päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden osuudet dabigatraanieteksilahoidon 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 %) dabigatraanieteksilahoidon saaneiden ryhmässä ja 2 potilaalla (2,2 %) tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä. Ensimmäisen merkittävän verenvuototapahtuman ilmenemiseen kuluneessa ajassa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Mikä tahansa vahvistettu verenvuototapahtuma, joista useimmat luokiteltiin pieniksi, esiintyi dabigatraanieteksilahoidon saaneiden ryhmässä 38 potilaalla (21,6 %) ja tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä 22 potilaalla (24,4 %). Yhdistetty päätetapahtuma eli vahvistettu merkittävä verenvuototapahtuma tai kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma (hoidon aikana) todettiin 6:lla (3,4 %) dabigatraanieteksilahoidon saaneella potilaalla ja 3:lla (3,3 %) tavanomaista hoitoa saaneella potilaalla.

Avoimessa yhden ryhmän prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, joka oli faasin III monikeskustutkimus (1160.108-tutkimus), arvioitiin dabigatraanieteksilahoidon turvallisuutta laskimotromboemboolian uusiutumisen ehkäisyssä pediatrialla potilailla vastasyntyneistä 18-vuotiaisiin. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaita, jotka edelleen tarvitsivat antikoagulaatiohoitoa kliinisen riskitekijän esiintymisen vuoksi käytyään läpi vahvistetun laskimotromboemboolian alkuvaiheen hoidon (vähintään 3 kuukauden ajan) tai suoritettuaan DIVERSITY-tutkimuksen loppuun. Kriteerit täyttävälle potilaalle annettiin iän ja painon mukaan mukautettuja annoksia dabigatraanieteksilahoidon ikään sopivana lääkemuo-tona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraalliliuoksena) siihen asti, kunnes kliininen riskitekijä poistui, tai enintään 12 kuukauden ajan. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat laskimotromboemboolian uusiutuminen, merkittävät ja pienet verenvuototapahtumat ja kuolleisuus (yleinen sekä verisuonitukoksiin tai tromboemboolisiin tapahtumiin liittyvä) 6:n ja 12 kuukauden kohdalla. Päätetapahtumat vahvasti riippumaton sokkoutettu vahvistustoimikunta.

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

Vahvistettuja verenvuototapahtumia todettiin 48 potilaalla (22,5 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Suurin osa verenvuototapahtumista oli pieniä. Kolmella potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Kolmella potilaalla (1,4 %) todettiin vahvistettu kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Hoitajakson aikana ei esiintynyt kuolemantapauksia. Posttromboottinen oireyhtymä (PTS) ilmeni tai paheni hoitajakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana.

5.2 Farmakokineetiikka

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

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

Imeytyminen

Tutkimus, jossa arvioitiin dabigatraanieteksilähtin postoperatiivista imeytymistä 1–3 tuntia leikkauksen jälkeen, osoitti, että imeytyminen on suhteellisen hidasta verrattuna imeytymiseen terveissä vapaaehtoisissa, ja siinä esiintyi tasainen plasmapitoisuus-aikaprofiili, jossa ei ollut korkeita huippupitoisuuksia plasmassa. Leikkauksen jälkeen huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 6 tuntia annon jälkeen johtuen muista vaikuttavista tekijöistä, kuten anestesia, maha-suolikanavan pareesi ja kirurgiset vaikutukset, jotka eivät liity suun kautta annettavan lääkevalmisteen koostumukseen. Lisätutkimus osoitti, että hidasta ja viivästynyttä imeytymistä ilmenee yleensä vain leikkauspäivänä. Seuraavina päivinä dabigatraanin imeytyminen on nopeaa ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 tuntia lääkevalmisteen annon jälkeen.

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

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Metabolialla ja dabigatraanin erittymistä elimistöstä tutkittiin yksittäisen radioaktiivisesti leimatun dabigatraaniannoksen suonensisäisen annon jälkeen terveillä miespuolisilla henkilöillä. Suonensisäisen annon jälkeen dabigatraanista johdettu radioaktiivisuus eliminoitui pääasiallisesti virtsaan (85 %). Ulosteen kautta elimistöstä poistui noin 6 % annetusta annoksesta. Radioaktiivisuuden kokonaissaalis vaihteli 88–94 % annetusta annoksesta 168 tuntia annon jälkeen. Dabigatraani konjugoituu muodostaen farmakologisesti aktiivisia asyylglukuronideja. Positionaalisia isomeereja on neljä, 1-O-, 2-O-, 3-O- ja 4-O-asyylglukuronidit, joista jokaisen osuus plasman koko dabigatraanista on alle 10 %. Muiden metaboliittien merkkejä pystyttiin havaitsemaan vain erittäin

herkillä analyysimenetelmillä. Dabigatraani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsaan suunnilleen 100 ml/min nopeudella vastaten glomerulusten suodatusnopeutta.

Eliminaatio

Dabigatraanin pitoisuus plasmassa laskee eksponentiaalisesti, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 11 tuntia terveillä iäkkäillä henkilöillä. Toistuvan annostelun jälkeen terminaalisen puoliintumisajan havaittiin olevan noin 12–14 tuntia. Annos ei vaikuttanut puoliintumisaikaan. Munuaisten vajaatoiminta pidentää puoliintumisaikaa, ks. taulukko 16.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

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

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

Iäkkäät potilaat

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

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

Maksan vajaatoiminta

Dabigataraanialtistuksessa ei havaittu muutosta 12:lla kohtalaisesta maksan vajaatoiminnasta (Child–Pugh B) kärsivällä aikuisella tutkittavalla verrattuna 12 kontrollihenkilöön (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ruumiinpaino

Dabigataraanin 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). Enintään 50 kg painavien aikuispotilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä tietoa.

Sukupuoli

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

Etninen tausta

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

Pediatriset potilaat

Tutkimussuunnitelmassa määritellyn algoritmin mukaisen, suun kautta annetun dabigataraanieteksiläannoksen aiheuttama altistuminen pysyi samassa vaihteluvälissä kuin aikuispotilailla, joilla oli syvä laskimotukos / keuhkoembolia. DIVERSITY- ja 1160.108-tutkimusten farmakokineettisten tietojen yhdistetyssä analyysissä havaittujen jäännöspitoisuuksien geometrinen keskiarvo pediatrisilla laskimotromboembooliapotilailla oli 53,9 ng/ml 0 – < 2-vuotiailla, 63,0 ng/ml 2 – < 12-vuotiailla ja 99,1 ng/ml 12 – < 18-vuotiailla.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

Dabigatraanieteksiläattimesilaatin aktiivinen osa dabigatraani säilyy pitkään ympäristössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Viinihappo
Hypromelloosi (E464)
Talkki
Hydroksipropyyliseluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi (E464)

Painomuste

Sellakka (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Kaliumhydroksidi (E525)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus ja purkki
3 vuotta

Purkki

Avaamisen jälkeen: 60 vrk

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus ja purkki
Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Opa/Alu/kuivatusaine PE-Alu/PE-läpipainopakkaukset, joissa on 10, 30, 60, 100, 180 tai 200 kovaa kapselia.

Opa/Alu/kuivatusaine PE-Alu/PE-läpipainopakkaukset, joissa on 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 100 x 1, 180 x 1 tai 200 x 1 kovaa kapselia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Monipakkaus, joka sisältää kolme pakkausta, joissa kussakin on 60 x 1 kovaa kapselia (yhteensä 180 kovaa kapselia) yksittäispakatuissa Opa/Alu/kuivatusaine PE-Alu/PE-läpipainopakkauksissa.

Monipakkaus, joka sisältää kaksi pakkausta, joissa kussakin on 50 x 1 kovaa kapselia (yhteensä 100 kovaa kapselia) yksittäispakatuissa Opa/Alu/kuivatusaine PE-Alu/PE-läpipainopakkauksissa.

Polypropeenipurkki, jossa on polypropeenista valmistettu turvasuljin (kierrekorkki) ja joka sisältää kuivatusainetta ja 60 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38373

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: [DD.MM.YYYY]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.08.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dabigatran etexilate Sandoz 75 mg, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Kapslar med vit, ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel i storlek 2, fyllda med en blandning av vita till ljusgula pellets och ljusgult granulat. Överdelen är märkt med "MD", underdelen med "75".

Ungefärliga mått: 17,9 mm x 6,4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Information om åldersanpassade dosformer finns i avsnitt 4.2.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dabigatran etexilate Sandoz kapslar kan användas till vuxna och pediatrika patienter från 8 års ålder som kan svälja kapslarna hela.

Dabigatranetexilatdragerat granulat kan användas av barn under 12 års ålder så snart barnet kan svälja mjuk mat. Dabigatranetexilat pulver och vätska till oral lösning ska endast användas till barn under 1 års ålder.

Dabigatran etexilate Sandoz finns endast som hårda kapslar. För pediatrika patienter under 8 år, se andra produkter.

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

Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

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

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

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

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

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

Bedömning av njurfunktion före insättning av och under behandling med dabigatranetexilat

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

- Njurfunktionen bör bedömas genom beräkning av kreatininclearance (CrCL) före behandlingsstart med dabigatranetexilat för att utesluta patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (det vill säga CrCL <30 ml/min) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstanke om minskande njurfunktion under behandlingen (till exempel vid hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

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

Missad dos

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

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

Utsättning av dabigatranetexilat

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

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantium:

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

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat:

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

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

Äldre

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

Vikt

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

Kön

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

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

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter

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

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

Rekommenderad dos av dabigatranetexilatkapslar är baserad på patientens vikt och ålder såsom visas i tabell 2. Dosen ska justeras efter vikt och ålder allteftersom behandlingen fortskrider.

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

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

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

Engångsdoser som kräver kombinationer av mer 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: som två 110 mg kapslar
- 185 mg: som en 75 mg plus en 110 mg kapsel
- 150 mg: som en 150 mg kapsel eller två 75 mg kapslar

Bedömning av njurfunktionen före insättning och under behandling

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

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

Patienter med eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² ska behandlas med dosen enligt tabell 2.

Under behandling bör njurfunktionen bedömas i vissa kliniska situationer vid misstanke om att njurfunktionen kan minska eller försämrats (t.ex. hypovolemi, dehydrering och vissa samtidiga läkemedel etc.).

Behandlingstid

Behandlingstiden ska anpassas individuellt baserat på nytta-riskbedömningen.

Missad dos

En glömd dos dabigatranetexilat kan tas upp till 6 timmar före nästa schemalagda dos. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dostillfälle ska den missade dosen hoppas över. Dosen ska inte dubblas för att kompensera för enstaka missade doser.

Utsättning av dabigatranetexilat

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

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantium:

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

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat:

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

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

Patienter bör påbörja VKA 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.

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

Från VKA till dabigatranetexilat:

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

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning.

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

Patienter bör instrueras att inte öppna kapseln, eftersom detta kan leda till ökad risk för blödning (se avsnitt 5.2 och 6.6).

För pediatrika patienter under 8 år eller patienter som har svårt att svälja eller inte vet hur man sväljer kapslarna finns andra åldersanpassade dosformer för behandling tillgängliga på marknaden, såsom:

- Dabigatranetexilatbelagda granuler som kan användas till barn under 12 år så snart barnet kan svälja mjuk mat.

- Dabigatranetexilat pulver och vätska till oral lösning ska endast användas till barn under 1 års ålder.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svårt nedsatt njurfunktion (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 nyligen ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nylig hjärn- eller ryggradsskada, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar
- Samtidig behandling med andra antikoagulantia, till exempel ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban etc.). Detta såvida det inte specifikt handlar om övergång mellan antikoagulantibehandlingar (se avsnitt 4.2), när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen eller när UFH ges under kateterablation vid förmaksflimmer (se avsnitt 4.5)
- Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnad
- Samtidig behandling med följande starka P-gp-hämmare: systemisk ketokonazol, cyklosporin, itraconazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.5)
- Hjärtklaffproteser som fordrar antikoagulantibehandling (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 trombocytaggregation. Blödning kan uppstå var som helst vid behandling. Sök efter blödningsställe vid oförklarad minskning av hemoglobin och/eller hematokrit eller blodtryck.

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel, idarucizumab, tillgängligt för vuxna patienter när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter.

Hemodialys kan avlägsna dabigatran. För vuxna patienter är andra möjliga alternativ färskt helblod eller färskfryst plasma, koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke-aktiverat), rekombinant faktor VIIa eller trombocytikoncentrat (se även avsnitt 4.9).

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

Risikfaktorer

Tabell 3 summerar faktorer som kan öka risken för blödning.

Tabell 3: Faktorer som kan öka risken för blödning

| | Risikfaktorer |
|---|---------------|
| Farmakodynamiska och kinetiska faktorer | Ålder ≥75 år |

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

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

Samtidig användning av dabigatranetexilat och 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 finns tillgängliga för pediatrika patienter med riskfaktorer, inklusive patienter med aktiv meningit, encefalit och intrakraniell abscess (se avsnitt 5.1). Dabigatranetexilat bör endast ges till dessa patienter om de förväntade fördelarna överväger blödningsriskerna.

Noggrann klinisk övervakning

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

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

Utsättning av dabigatranetexilat

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

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

Användning av protonpumpshämmare

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

Koagulationsparametrar på laboratorium

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

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

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

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

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

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

Fibrinolytisk behandling av akut ischemisk stroke

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

Kirurgi och ingrepp

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

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

Akutkirurgi eller brådskande procedurer

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

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

Subakut kirurgi/procedurer

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

Elektiv kirurgi

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

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

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

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

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

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

| Njurfunktion (eGFR i ml/min/1,73 m ²) | Sätt ut dabigatran före elektiv kirurgi |
|---|---|
|---|---|

| | |
|---------|--|
| >80 | 24 timmar före |
| 50 – 80 | 2 dagar före |
| <50 | Dessa patienter har inte studerats (se avsnitt 4.3). |

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunktion

Procedurer såsom spinalanestesi kan kräva fullständig hemostatisk funktion.

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

Postoperativ fas

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

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

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

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

Kirurgi vid höftfrakturer

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

Nedsatt leverfunktion

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

Interaktion med P-gp-inducerare

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

Patienter med aktiv cancer (pediatrisk VTE)

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

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.

Information om hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktion mellan läkemedels transport genom vävnaderna

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

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

Tabell 7: Interaktion mellan läkemedels transport genom vävnaderna

| <u>P-gp-hämmare</u> | |
|--|--|
| <i>Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)</i> | |
| Ketokonazol | Ketokonazol ökade dabigatrans totala AUC _{0-∞} - och C _{max} -värden med 2,38 respektive 2,35 gånger efter en oral singeldos på 400 mg. Vid upprepad oral dosering med ketokonazol 400 mg en gång dagligen ökade värdena 2,53 respektive 2,49 gånger. |
| Dronedaron | När dabigatranetexilate och dronedaron gavs samtidigt ökade AUC _{0-∞} - och C _{max} -värdena för dabigatran totalt med 2,4 respektive 2,3 gånger efter upprepade doser av dronedaron 400 mg två gånger dagligen och 2,1 respektive 1,9 gånger efter en enstaka dos på 400 mg |
| Itrakonazol, ciklosporin | Baserat på <i>in vitro-resultat</i> 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 för 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 |

| | |
|---|---|
| | <p>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.</p> |
| <p><i>Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning (se avsnitt 4.2 och 4.4)</i></p> | |
| Verapamil | <p>När dabigatranetexilat (150 mg) administrerades samtidigt med oralt verapamil, ökade C_{max} och AUC för dabigatran men storleken av ändringen skiftade beroende på tidpunkt för administrering och beredningen av verapamil (se avsnitt 4.2 och 4.4).</p> <p>Den största ökningen av dabigatranexponering sågs vid första dosen av verapamil i en beredning med omedelbar frisättning administrerat en timme före intag av dabigatranetexilat (ökning av C_{max} med cirka 2,8 gånger och AUC med cirka 2,5 gånger). Denna effekt minskade vid administrering av en beredning med modifierad frisättning (ökning av C_{max} med cirka 1,9 gånger och AUC med cirka 1,7 gånger) eller vid administrering av flera doser verapamil (ökning av C_{max} med cirka 1,6 gånger och AUC med cirka 1,5 gånger).</p> <p>Ingen betydelsefull interaktion sågs då verapamil gavs 2 timmar efter dabigatranetexilat (ökning av C_{max} med cirka 1,1 gånger och AUC med cirka 1,2 gånger). Detta förklaras av att dabigatran absorberas fullständigt inom 2 timmar.</p> |
| Amiodaron | <p>När dabigatranetexilat administrerades samtidigt med en oral singeldos av 600 mg amiodaron, var absorptionsgraden och absorptionshastigheten för amiodaron och dess aktiva metabolit DEA i stort sett oförändrade. AUC och C_{max} för dabigatran ökade 1,6 gånger respektive 1,5 gånger. Med tanke på den långa halveringstiden för amiodaron kan risken för en interaktion kvarstå veckor efter utsättning av amiodaron (se avsnitt 4.2 och 4.4).</p> |
| Kinidin | <p>Kinidin gavs i 200 mg-doser varannan timme upp till en totaldos på 1 000 mg. Dabigatranetexilat gavs två gånger dagligen i tre dagar i rad, på den tredje dagen antingen med eller utan kinidin. AUC_{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).</p> |
| Klaritromycin | <p>När klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) administrerades tillsammans med dabigatranetexilat till friska frivilliga försökspersoner, sågs en ökning av AUC med cirka 1,19 gånger och C_{C_{max}} med cirka 1,15 gånger.</p> |
| Tikagrelor | <p>När en singeldos på 75 mg dabigatranetexilat gavs samtidigt med en laddningsdos på 180 mg tikagrelor ökade dabigatrans AUC och C_{max} med 1,73 gånger respektive 1,95 gånger. Efter upprepade doser tikagrelor 90 mg två gånger dagligen är den ökade exponeringen för dabigatran 1,56 gånger respektive 1,46 för C_{max} respektive AUC.</p> <p>Samtidig administrering av en laddningsdos med 180 mg tikagrelor och 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state) ökade AUC_{τ,ss} och</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>C_{max} 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 med 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 med 1,26 gånger respektive 1,29 gånger faldigt 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>P-gp-inducerare</i> | |
| <i>Samtidig användning bör undvikas</i> | |
| till exempel rifampicin, johannesört (Hypericum perforatum), karbamazepin eller fenytoin | <p>Samtidig administrering förväntas minska dabigatrankoncentrationer.</p> <p>Premedicinering av induceraren rifampicin vid doser på 600 mg en gång dagligen i sju dagar minskade maximal plasmakoncentration och total exponering för 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> | |
| till exempel ritonavir och dess kombinationer med andra proteashämmare | De påverkar P-gp (antingen som hämmare eller inducerare). Dessa har inte studerats, varför samtidig användning med dabigatranetexilat inte rekommenderas. |
| <i>P-gp substrat</i> | |
| Digoxin | När dabigatranetexilat gavs samtidigt med digoxin i en studie på 24 friska försökspersoner observerades inte några förändringar av digoxin och inga kliniskt relevanta skillnader i dabigatranexponeringen. |

Antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande läkemedel

Det finns ingen eller begränsad erfarenhet från följande behandlingar, som vid samtidig användning av dabigatranetexilat kan öka risken för blödning: antikoagulantia såsom ofraktionerat heparin

(UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH), och heparinderivat (fondaparinux, desirudin), trombolytiska läkemedel och vitamin K-antagonister, rivaroxaban eller andra perorala antikoagulantia (se avsnitt 4.3) och trombocyttaggregationshämmande läkemedel såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran och sulfipyrazon (se avsnitt 4.4).

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

Tabell 8: Interaktioner med antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande läkemedel

| | |
|-------------|--|
| NSAID | NSAID givet som tillfällig analgesi har inte förknippats med någon ökad blödningsrisk tillsammans med dabigatranetexilat. Vid kronisk användning av NSAID i en klinisk fas III-prövning som jämförde dabigatran med warfarin för strokeprevention hos patienter med förmaksflimmer (RE-LY) ökade risken för blödning med ungefär 50 % för både dabigatranetexilat och warfarin. |
| Klopidogrel | Hos unga frivilliga män, resulterade samtidig administrering av dabigatranetexilat och klopidogrel inte i någon ytterligare förlängning av kapillär blödningstid jämfört med klopidogrel i monoterapi. Dessutom förblev $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran samt koagulationsparametrar (som effektmått för dabigatran) eller hämning på trombocyttaggregation (som effektmått för klopidogrel) i huvudsak oförändrade när kombinationsbehandling jämfördes med respektive monoterapi. Med en laddningsdos på 300 mg eller 600 mg klopidogrel ökade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran med 30-40 % (se avsnitt 4.4). |
| ASA | Samtidig administrering av ASA och 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen kan öka blödningsrisken från 12 % till 18 % med 81 mg ASA, respektive till 24 % med 325 mg ASA (se avsnitt 4.4). |
| LMWH | Samtidig användning av LMWH såsom enoxaparin och dabigatran har inte undersökts specifikt. Efter byte från tredagarsbehandling med 40 mg enoxaparin givet subkutant en gång dagligen, var dabigatranexponeringen något lägre 24 timmar efter sista enoxaparin dosen än efter administrering av enbart dabigatranetexilat (singeldos på 220 mg). En högre anti-FXa/FIIA-aktivitet observerades efter administrering av dabigatranetexilat efter förbehandling med enoxaparin jämfört med enbart dabigatranetexilatbehandling. Detta anses bero på en carry-overeffekt vid enoxaparinbehandling och anses inte vara kliniskt relevant. Övriga dabigatranrelaterade antikoagulationstester ändrades inte signifikant av förbehandlingen med enoxaparin. |

Övriga interaktioner

Tabell 9: Övriga interaktioner

| |
|---|
| <i>Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller selektiva serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)</i> |
|---|

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

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

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts med vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

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

Gravida kvinnor ska inte behandlas med Dabigatran etexilate Sandoz om det inte är helt nödvändigt.

Amning

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

Fertilitet

Inga uppgifter för människa finns tillgängliga.

I djurstudier observerades en effekt på honors fertilitet i form av minskning av implantationer och en ökning av preimplantationförlust vid 70 mg/kg (motsvarande femfaldigt högre plasmanivåer jämfört med patienter). Inga övriga effekter på fertilitet hos honor observerades. Fertilitet hos hanar påverkades inte. Vid doser toxiska för mödrarna (motsvarande fem- till tiofaldigt högre plasmanivåer jämfört med

patienter) sågs en minskning av fostervikt och embryofetal viabilitet vid sidan av en ökning av fetal variation observerades hos råtta och kanin. I den pre- och postnatala studien observerades en ökning av den fetala mortaliteten vid doser som var toxiska för mödrarna (vid doser motsvarande 4 gånger högre plasmakoncentration än den som setts hos patient).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dabigatran etexilate Sandoz har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

Tabell över biverkningar

Tabell 10 visar biverkningar under olika rubriker för systemorganklass (SOC) och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 10: Biverkningar

| Organklass/föredragen term | Frekvens |
|---|------------|
| Blodet och lymfsystemet | |
| Minskat hemoglobin | Vanliga |
| Anemi (blodbrist) | Mindre |
| Minskat hematokrit | Mindre |
| Trombocytopeni | Sällsynta |
| Neutropeni | Ingen känd |
| Agranulocytos | Ingen känd |
| Immunsystemet | |
| Läkemedelsöverkänslighet | Mindre |
| Anafylaktisk reaktion | Sällsynta |
| Angioödem | Sällsynta |
| Urtikaria | Sällsynta |
| Utslag | Sällsynta |
| Pruritus | Sällsynta |
| Bronkialspasm | Ingen känd |
| Centrala och perifera nervsystemet | |
| Intrakraniell blödning | Sällsynta |
| Blodkärl | |
| Hematom | Mindre |
| Sårblödning | Mindre |

| | |
|---|-------------------|
| Blödning | Sällsynta |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | |
| Näsblödning | Mindre |
| Hemoptys | Sällsynta |
| Magtarmkanalen | |
| Gastrointestinala blödningar | Mindre |
| Rektalblödning | Mindre |
| Hemorroidblödning | Mindre |
| Diarré | Mindre |
| Illamående | Mindre |
| Kräkning | Mindre |
| Magsår inklusive sår i esofagus | Sällsynta |
| Gastroesofagit | Sällsynta |
| Gastroesofagal refluxsjukdom | Sällsynta |
| Buksmäta | Sällsynta |
| Dyspepsi | Sällsynta |
| Dysfagi | Sällsynta |
| Lever och gallvägar | |
| Avvikande leverfunktioner/leverfunktionstest | Vanliga |
| Förhöjt ALAT, | Mindre |
| förhöjt ASAT | Mindre |
| Förhöjda leverenzymmer | Mindre |
| Hyperbilirubinaemi | Mindre |
| Hud och subkutan vävnad | |
| Hudblödning | Mindre |
| Alopeci | Ingen känd |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | |
| Hemartros | Mindre |
| Njurar och urinvägar | |
| Urogenital blödning, inklusive hematuri | Mindre vanliga |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | |
| Blödning vid injektionsstället | Sällsynta |
| Blödning vid kateter | Sällsynta |
| Blodblandad sekretion | Sällsynta |
| Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer | |
| Traumatisk blödning | Mindre |
| Postoperativt hematom | Mindre |
| Postoperativ blödning | Mindre |
| Sekretion efter ingrepp | Mindre |
| Sårsekretion | Mindre |
| Blödning vid incisionsstället | Sällsynta |
| Postoperativ anemi | Sällsynta |
| Kirurgiska och medicinska åtgärder | |
| Sårdränering | Sällsynta |
| Sårdränering efter ingrepp | Sällsynta |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningsreaktioner

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användning av dabigatranetexilat vara förknippad med en ökad risk för ockult eller overt blödning från vävnader och organ. Tecknen, symtomen och svårighetsgraden (inklusive dödsfall) varierar enligt blödningens och/eller anemins lokalisering, allvarlighetsgrad och omfattning. I de kliniska prövningarna sågs slemhinneblödningar (t.ex. gastrointestinala, urogenitala) oftare under långtidsbehandling med dabigatranetexilat jämfört med VKA-behandling. Utöver adekvat klinisk övervakning är därmed testning av hemoglobin/hematokrit på laboratorium värdefullt för att påvisa 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). Blödningsskomplikationer kan manifesteras som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock.

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

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

Tabell 11: Antal (%) patienter som erfar blödningssbiverkning

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

Agranulocytos och neutropeni

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

Pediatrik population

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

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

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

Tabell över biverkningar

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

Tabell 12: Biverkningar

| | Frekvens |
|---|---|
| Organklass/föredragen term. | behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter |
| Blodet och lymfsystemet | |
| Anemi (blodbrist) | 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 | |
| Gastrointestinala blödningar | Mindre vanliga |
| Buksmärta | Mindre vanliga |
| Diarré | Vanliga |
| Dyspepsi | Vanliga |
| Illamående | Vanliga |
| Rektalblödning | Mindre vanliga |
| Hemorroidblödning | Ingen känd frekvens |
| Magsår inklusive sår i esofagus | Ingen känd frekvens |

| | |
|---|---------------------|
| Gastroesofagit | Mindre vanliga |
| Gastroesofagal refluxsjukdom | Vanliga |
| Kräkning | Vanliga |
| Dysfagi | Mindre vanliga |
| Lever och gallvägar | |
| Avvikande leverfunktioner/ levervärden | Ingen känd frekvens |
| Förhöjt ALAT, | Mindre vanliga |
| förhöjt ASAT | Mindre vanliga |
| Förhöjda leverenzymmer | Vanliga |
| Hyperbilirubinaemi | 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, förgiftningar och behandlingskomplikationer | |
| Traumatisk blödning | Mindre vanliga |
| Blödning vid incisionsstället | Ingen känd frekvens |

Blödningsreaktioner

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

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 symptomatisk behandling bör ges enligt läkarens bedömning.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Dabigatranetexilat är en liten pro drug-molekyl utan farmakologisk aktivitet. Efter oral administrering absorberas dabigatranetexilat snabbt och konverteras till dabigatran genom esteraskatalyserad hydrolys i plasma och lever. Dabigatran är en potent, kompetitiv, reversibel direkt trombinhämmare och står för den huvudsakliga aktiviteten i plasma.

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

Farmakodynamiska effekter

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 4).

Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

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

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

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Etniskt ursprung

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

Kliniska studier av profylax av VTE efter större protesoperation i leder

I två stora randomiserade studier, med dubbelblinda parallella grupper och med dosbekräftande design,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Studie | Dabigatranetexilat 220 mg | Dabigatranetexilat 150 mg | Enoxaparin 40 mg |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| RE-NOVATE (höft) | | | |
| N | 909 | 888 | 917 |
| Incidens (%) | 28 (3,1) | 38 (4,3) | 36 (3,9) |
| Risikovot över enoxaparin | 0,78 | 1,09 | |
| 95 % konfidensintervall | (0,48, 1,27) | (0,70, | |
| RE-MODEL (knä) | | | |
| N | 506 | 527 | 511 |
| Incidens (%) | 13 (2,6) | 20 (3,8) | 18 (3,5) |
| Risikovot över enoxaparin | 0,73 | 1,08 | |
| 95 % konfidensintervall | (0,36, 1,47) | (0,58, | |

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

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

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

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

Kliniska studier av profylax av tromboembolism hos patienter med 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 klaffprostembosor) och fler blödningshändelser observerades med dabigatranetexilat än med warfarin. Hos patienter i tidig postoperativ fas förekom större blödning framför allt som hemorragisk perikardiell utgjutning, speciellt hos patienter som påbörjade dabigatranbehandling tidigt efter hjärtklaffsbytet (det vill säga på tredje dagen) (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Kliniska prövningar av profylax av VTE-profylax efter större protesoperation i leder

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

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter

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

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

Av de 267 randomiserade patienterna uppfyllde 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilatgruppen och 38 patienter (42,2 %) i SOC-gruppen kriterierna för det sammansatta primära effektmåttet (komplett trombupplösning, frånvaro av återkommande VTE och frånvaro av mortalitetrelaterad VTE). Motsvarande skillnad i frekvens visade non-inferiority för dabigatranetexilat mot SOC. Överensstämmande resultat observerades också generellt i alla undergrupper: det fanns inga signifikanta skillnader i behandlingseffekt mellan undergrupperna indelade efter ålder, kön, region och förekomst av vissa riskfaktorer. För de tre olika åldersstrata var andelen patienter som uppfyllde det primära effektmåttet i dabigatranetexilat- respektive SOC-gruppen 13/22 (59,1 %) och 7/13 (53,8 %) för patienter från födseln till <2 år, 21/43 (48,8 %) och 12/21 (57,1 %) för patienter i åldern 2 till <12 år, och 47/112 (42,0 %) och 19/56 (33,9 %) för patienter i åldern 12 till <18 år.

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

En öppen, enarmad multicenterstudie i fas III med prospektiv säkerhetskohort (1160.108) utfördes för att bedöma dabigatranetexilats säkerhet som profylax av återkommande VTE hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder. Patienter som behövde ytterligare antikoagulationsbehandling på grund av förekomst av en klinisk riskfaktor efter slutförd initial behandling för bekräftad VTE (under minst 3 månader) eller efter att ha slutfört studien DIVERSITY kunde inkluderas i studien.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Efter oral administrering av dabigatranetexilate 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 postoperativ absorption av dabigatranetexilat, 1-3 timmar efter operation, visade en relativt långsam absorption jämfört med den hos friska frivilliga, samt en jämn plasmakoncentration-tid-profil utan höga toppkoncentrationer i plasma. 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 av hydroxipropylmetylcellulosa (HPMC) kan den orala biotillgängligheten öka med 75 % efter en singeldos och med 37 % vid steady state jämfört med att ta läkemedlet i kapseln av hydroxipropylmetylcellulosa (HPMC). För att undvika oavsiktlig ökning av biotillgängligheten av dabigatranetexilat ska HPMC-kapslar inte öppnas vid klinisk användning (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

Plasmakoncentrationen av dabigatran uppvisade en biexponentiell nedgång med en genomsnittlig terminal halveringstid på 11 timmar hos friska äldre försökspersoner. Efter upprepade doser

observerades en terminal halveringstid på omkring 12-14 timmar. Halveringstiden var oberoende av dosen. Halveringstiden är förlängd om njurfunktionen är nedsatt vilket framgår av tabell 16.

Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens

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

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

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

| glomerulär filtrationshastighet (CrCL) | gMedel (gCV%; intervall) halveringstid [h] |
|--|--|
| ≥80 | 13,4 (25,7 %; 11,0-21,6) |
| ≥50-<80 | 15,3 (42,7 %; 11,7-34,1) |
| ≥30-<50 | 18,4 (18,5 %; 13,3-23,0) |
| <30 | 27,2 (15,3 %; 21,6-35,0) |

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

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

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

Äldre patienter

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Kroppsvikt

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

Kön

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

Etniskt ursprung

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

Pediatrik population

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

Farmakokinetiska interaktioner

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 råtta och kanin. I den pre- och postnatale studien observerades en ökning av den fetala mortaliteten vid doser som var toxiska för mödrarna (vid doser motsvarande 4 gånger högre plasmakoncentration än den som setts hos patient).

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Innehåll i kapseln

Tartarsyra
Hypromellos (E464)
Talk
Hydroxipropylcellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Titandioxid (E171)
Hypromellos (E 464)

Svart tryckfärg

Shellac (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid (E525)
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister och burk

3 år

Burk

Efter att burken öppnats första gången: 60 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister och burk

Förvaras under 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Opa/Alu/torkmedel PE-Alu/PE-blister med 10, 30, 60, 100, 180 och 200 hårda kapslar.

Opa/Alu/torkmedel PE-Alu/PE-blister med 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 100 x 1, 180 x 1 och 200 x 1 hårda kapslar i perforerade endosblister.

Flerpack med 3 förpackningar om 60 x 1 hårda kapslar (180 hårda kapslar) i perforerade endosblister med Opa/Alu/torkmedel PE-Alu/PE.

Flerpack med 2 förpackningar om 50 x 1 hårda kapslar (100 hårda kapslar) i perforerade endosblister med Opa/Alu/torkmedel PE-Alu/PE.

Polypropylenburk med barnsäker skruvkork av polypropylen innehållande torkmedel och 60 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38373

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: (DD månad ÅÅÅÅ)

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.08.2023