

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dabigatran etexilate Glenmark 75 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää dabigatraanieteksilaattimesilaattia määrän, joka vastaa 75 mg:aa dabigatraanieteksilaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kapseli, jossa on pinkki, läpinäkymätön kansiosa ja runko-osa; koko 2 (n. 18 mm). Kapseliin on painettu merkintä ”DA75”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Iän mukaiset lääke muodot, ks. kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Dabigatran etexilate Glenmark -kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatriisille potilaille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina. Alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon on muita potilaan ikään sopivia lääke muotoja (päälystettyjä rakeita), joita voidaan käyttää heti kun lapsi kykenee nauttimaan pehmeää ruokaa.

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

Laskimotromboembolioiden primaaripreventio ortopedisen kirurgian yhteydessä

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

Taulukko 1: Annossuositukset ja hoidon kesto laskimotromboemolioiden primaari- ja sekundaarisen ortopedisen kirurgian yhteydessä

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

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

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

Munuaisten toiminnan arviointi ennen dabigatraanieteksiläattihoidon aloittamista ja sen aikana

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

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

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

Unohtunut annos

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

Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Iäkkäät

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

Paino

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää dabigatraanieteksilaattia laskimotromboembolioiden primaaripreventioon pediatrisille potilaille, joille on tehty lonkan tai polven elektiivinen tekonivelleikkaus.

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisilla potilailla

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

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

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

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

Taulukko 2: Dabigatraanieteksilaatin kerta-annos ja vuorokauden kokonaisannos milligrammoina (mg) potilaan painon kilogrammoina (kg) ja iän mukaan

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

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

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

Munuaisten toiminnan arviointi ennen hoidon aloittamista ja sen aikana

Ennen hoidon aloittamista glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) tulee arvioida Schwartzin kaavalla (kreatiniinin mittaukseen käytettävä menetelmä on tarkistettava paikalliselta laboratoriolta).

Dabigatraanieteksilaattihoito on vasta-aiheista pediatrisille 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, että munuaisten toiminta voi heiketä hoidon aikana (kuten hypovolemia, kuivuminen, ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita jne.).

Hoidon kesto

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

Unohtunut annos

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

Unohtunutta kerta-annosta ei saa milloinkaan korvata kaksinkertaisella annoksella.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

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

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

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoidon:

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

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

K-vitamiiniantagonistihoidon vaihtaminen dabigatraanieteksilaattihoitoon:

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

Antotapa

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta.

Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Kapselit pitää niellä kokonaisina vesilasillisen kera, jotta niiden kulkeutuminen mahaan helpottuu.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) aikuispotilailla

- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² pediatriisilla potilailla
- Jatkuva kliinisesti merkityksellinen verenvuoto
- Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riskitekijänä. Niitä voivat olla nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuiset kasvaimet, joihin liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo- tai selkäydinvamma, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto, todetut tai epäillyt ruokatorven suonikohjut, valtimo-laskimoepämuodostumat, vaskulaariset valtimonpullistumat tai vakavat selkärangan- tai aivojensisäiset vaskulaariset poikkeamat
- Minkä tahansa antikoagulantin samanaikainen käyttö, esimerkiksi fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini (enoksapariini, daltepariini jne.), hepariinijohdannaiset (fondaparinuksi jne.), suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne.), paitsi erityistilanteissa. Näitä tilanteita ovat antikoagulaatiohoidon vaihtaminen (ks. kohta 4.2), fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri tai fraktioimattoman hepariinin anto eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohta 4.5)
- Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla oletetaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavilla voimakkailla P-gp:n estäjillä: systeeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli, dronedaroni ja glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksen yhdistelmä (ks. kohta 4.5)
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen teko-läppä (ks. kohta 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Verenvuotoriski

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

Aikuispotilaille henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä, kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä spesifinen vastalääke idarusitsumabi. Dabigatran etexilate Glenmark -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi seteissä. 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 trombosyyttikonsentraatit (ks. myös kohta 4.9).

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

Riskitekijät

Taulukossa 3 on yhteenveto tekijöistä, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

Taulukko 3: Tekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä

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

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

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

Varotoimet ja verenvuotoriskin hallinta

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta, ks. myös kohta 4.9.

Hyöty-riskiarviointi

Merkittävän verenvuodon riskiä huomattavasti lisäävät vammat, tilat, toimenpiteet ja/tai farmakologinen hoito (kuten NSAID:t, trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkevalmisteet, SSRI- ja SNRI-lääkkeet, ks. kohta 4.5) vaativat tarkkaa hyöty-riskiarviointia. Dabigatraanietekсилаattia tulee antaa vain, jos hyöty on suurempi kuin hoitoon liittyvät verenvuotoriskit.

Pediatriisista potilaista, joilla esiintyy riskitekijöitä, mukaan lukien potilaat, joilla on aktiivinen meningiitti, enkefaliitti tai kallonsisäinen paise (ks. kohta 5.1), on vain vähän kliinisiä tietoja. Näille

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

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

Dabigatraanieteksiläitihoidon lopettaminen

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

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

Protonipumpun estäjien käyttö

Protonipumpun estäjähoitoa (PPI) voidaan harkita ruoansulatuskanavan verenvuodon ehkäisemiseksi. Pediatrialla 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 dabigatraanieteksiläitä 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. Pediatrien potilaiden 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 tavallista suurempi, jos dabigatraanieteksiläätettä käyttävälle potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide. Tämän takia kirurgiset toimenpiteet voivat edellyttää dabigatraanieteksiläättehoidon tilapäistä keskeyttämistä.

Varovaisuutta on noudatettava ja hyytymisarvoja on aiheellista seurata, kun hoito keskeytetään tilapäisesti toimenpidettä varten. Dabigatranin 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

Dabigatraanieteksiläätteihoidon keskeyttäminen on keskeytettävä tilapäisesti. Kun antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, aikuispotilaille on käytettävissä dabigatranin spesifinen vastalääke (idarusitsumabi). Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatriassa potilailla. Dabigatranin poistuu hemodialyysissä.

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

Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

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

Elektiiviset leikkaukset

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

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

Taulukko 5: Hoidon keskeyttämisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilaille

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma, ml/min)	Arvioitu puoliintumisaika (tuntia)	Dabigatraanieteksiläätteihoidon keskeyttäminen ennen elektiivisiä leikkauksia	
		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 keskeyttämisperiaatteista ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatriisille potilaille.

Taulukko 6: Hoidon keskeyttämisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatriisille potilaille

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

Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/lumbaalipunktio

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

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

Postoperatiivinen vaihe

Dabigatraanieteksilaattihoito 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) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Potilaat, joilla on suuri leikkauskuolleisuusriski ja tromboembolisten tapahtumien sisäisiä riskitekijöitä

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

Lonkkamurtumaleikkaus

Dabigatraanieteksilaatin 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 varsinaisiin klinisiin tutkimuksiin. Tästä potilasryhmästä ei ole hoitokokemusta, joten dabigatraanieteksilaatin käyttöä tässä ryhmässä ei suositella. Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla oletetaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen, on vasta-aihe (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutukset P-gp:n indusoiden kanssa

Samanaikainen käyttö P-gp:n indusoiden kanssa pienentää todennäköisesti plasman dabigatraanipitoisuutta, ja sitä pitää välttää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Potilaat, joilla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

Suun kautta otettavia suoria antikoagulantteja, mukaan lukien dabigatraanieteksilaaatti, 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-vitamiiniantagonistihoidon.

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

Tehosta ja turvallisuudesta pediatrialle potilaille, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva syöpä, on vain vähän tietoja.

Pediatriset potilaat

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Transportteriyhteisvaikutukset

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

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

Taulukko 7: Transportteriyhteisvaikutukset

<i>P-gp:n estäjät</i>	
<i>Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)</i>	
Ketokonatsoli	Ketokonatsoli suurensi dabigatraanin AUC _{0-∞} -arvon 2,38-kertaiseksi ja C _{max} -arvon 2,35-kertaiseksi suun kautta otetun 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja AUC _{0-∞} -arvon 2,53-kertaiseksi ja C _{max} -arvon 2,49-kertaiseksi toistuvan, kerran vuorokaudessa otetun 400 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen.
Dronedaroni	Kun dabigatraanieteksilaaattia ja dronedaronia annettiin samanaikaisesti, dabigatraanin AUC _{0-∞} -arvo suureni noin 2,4-kertaiseksi ja C _{max} -arvo noin 2,3-kertaiseksi toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 400 mg:n dronedaroniannoksen jälkeen ja AUC _{0-∞} -arvo suureni noin 2,1-kertaiseksi ja C _{max} -arvo 1,9-kertaiseksi 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen.
Itrakonatsoli, siklosporiini	<i>In vitro</i> -tulosten perusteella voidaan odottaa samanlaisia vaikutuksia kuin ketokonatsolilla.
Glekapreviiri/pibrentasviiri	Dabigatraanieteksilaaatin 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 estävän vaikutuksen <i>in vitro</i> on todettu olevan samantasoinen kuin itrakonatsolin ja siklosporiinin. Dabigatraanieteksiläattia ei ole kliinisesti tutkittu yhdessä takrolimuusin kanssa. Vähäiset kliiniset tiedot käytöstä toisen P-gp:n substraatin (everolimuusin) kanssa kuitenkin viittaavat siihen, että takrolimuusin P-gp:n esto on heikompaa kuin mitä on havaittu voimakkaammilla P-gp:n estäjillä.
<i>Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)</i>	
Verapamiili	Kun dabigatraanieteksiläattia (150 mg) annettiin yhdessä suun kautta otettavan verapamiilin kanssa, dabigatraanin C_{max} ja AUC suurentivat, mutta muutoksen suuruus vaihteli verapamiilin annostelun ajankohdasta sekä verapamiilin antomuodosta riippuen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Suurin dabigatraanialtistuksen kasvu havaittiin annettaessa ensimmäinen annos välittömästi vapautuvaa verapamiilia tunti ennen dabigatraanieteksiläatin ottoa (C_{max} suureni noin 2,8-kertaiseksi ja AUC noin 2,5-kertaiseksi). Vaikutus väheni asteittain annettaessa hitaasti vapautuvaa verapamiilia (C_{max} suureni noin 1,9-kertaiseksi ja AUC noin 1,7-kertaiseksi) tai annettaessa useampia annoksia verapamiilia (C_{max} suureni noin 1,6-kertaiseksi ja AUC noin 1,5-kertaiseksi). Kun verapamiilia annettiin kaksi tuntia dabigatraanieteksiläatin jälkeen, ei havaittu merkittävää yhteisvaikutusta (C_{max} suureni noin 1,1-kertaiseksi ja AUC noin 1,2-kertaiseksi). Tämä selittyy sillä, että dabigatraani imeytyy täydellisesti kahdessa tunnissa.
Amiodaroni	Kun dabigatraanieteksiläattia annettiin samanaikaisesti amiodaronin kanssa (600 mg:n kerta-annos suun kautta), amiodaronin ja sen aktiivisen metaboliitin desetyyliamiodaronin imeytymisen määrä ja nopeus pysyivät pääosin muuttumattomina. Dabigatraanin AUC suureni noin 1,6-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,5-kertaiseksi. Amiodaronin pitkä puoliintumisaika huomioon ottaen yhteisvaikutuksen mahdollisuus saattaa kestää viikkoja amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Kinidiini	Kinidiiniä annettiin 200 mg:n annos joka toinen tunti aina 1000 mg:n kokonaisannokseen saakka. Dabigatraanieteksiläattia annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa kolmena peräkkäisenä päivänä, kolmantena päivänä joko kinidiinin kanssa tai ilman. Dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ suureni keskimäärin 1,53-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,56-kertaiseksi, kun kinidiiniä annettiin samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Klaritromysiini	Kun klaritromysiiniä (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) annettiin yhdessä dabigatraanieteksiläatin kanssa terveille vapaaehtoisille, AUC suureni noin 1,19-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,15-kertaiseksi.
Tikagrelori	Kun kerta-annos 75 mg dabigatraanieteksiläattia annettiin samanaikaisesti 180 mg:n suuruisen tikagrelorin latausannoksen kanssa, dabigatraanin AUC suureni 1,73-kertaiseksi ja C_{max} 1,95-kertaiseksi. Toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 90 mg:n tikagreloriannoksen jälkeen dabigatraanialtistus kasvoi C_{max} -arvon osalta 1,56-kertaiseksi ja AUC:n osalta 1,46-kertaiseksi. Annettaessa samanaikaisesti tikagrelorin 180 mg:n latausannos ja 110 mg dabigatraanieteksiläattia vakaan tilan dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ suureni 1,49-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,65-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksiläatin antoon. Kun tikagrelorin 180 mg:n latausannos

	<p>annettiin kaksi tuntia 110 mg:n dabigatraanieteksilaahtiannoksen jälkeen, vakaan tilan dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ suureni vain 1,27-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ vain 1,23-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaahtiin antoon. Tätä porrastettua antoa suositellaan, kun tikagrelorihoito aloitetaan latausannoksella.</p> <p>Annettaessa samanaikaisesti 90 mg tikagreloria kaksi kertaa vuorokaudessa (ylläpitoannos) ja 110 mg dabigatraanieteksilaahtiä vakioitu dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ suureni 1,26-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,29-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaahtiin antoon.</p>
Posakonatsoli	<p>Myös posakonatsoli estää P-gp:tä jossain määrin, mutta sitä ei ole kliinisesti tutkittu.</p> <p>Dabigatraanieteksilaahtiin ja posakonatsolin yhtäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.</p>
<i>P-gp:n indusoijat</i>	
<i>Samanaikaista käyttöä tulee välttää</i>	
<p>Esim. rifampisiini, mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamatsipiini tai fenytoiini</p>	<p>Samanaikainen käyttö todennäköisesti pienentää dabigatraanipitoisuutta. Koeolosuhteissa indusoijana käytetyn rifampisiinin anto etukäteen annoksella 600 mg kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan pienensi dabigatraanin huippupitoisuutta 65,5 % ja kokonaisaltistusta 67 %. Indusoiva vaikutus väheni ja dabigatraanialtistus oli lähellä viitealuetta seitsemäntenä päivänä rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen. Hyötyosuuden kasvua ei enää havaittu seuraavan seitsemän päivän aikana.</p>
<i>Proteaasinestäjät, kuten ritonaviiri</i>	
<i>Samanaikaista käyttöä ei suositella</i>	
<p>Esim. ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaasinestäjien kanssa</p>	<p>Nämä vaikuttavat P-gp:n toimintaan (joko inhiboivat tai indusoivat). Niitä ei ole tutkittu ja siksi niiden samanaikaista käyttöä dabigatraanieteksilaahtiin kanssa ei suositella.</p>
<i>P-gp:n substraatti</i>	
Digoksiini	<p>Annettaessa dabigatraanieteksilaahtiä samanaikaisesti digoksiinin kanssa tutkimuksessa, jossa oli mukana 24 tervettä henkilöä, ei havaittu muutoksia digoksiinialtistuksessa eikä kliinisesti relevantteja muutoksia dabigatraanialtistuksessa.</p>

Antikoagulantit ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet

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

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

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

Muut yhteisvaikutukset

Taulukko 9: Muut yhteisvaikutukset

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

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

Dabigatraanieteksiläatin ja dabigatraanin metaboliseen profiiliin liittyvät yhteisvaikutukset

Dabigatraanieteksiläatti 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 Glenmark -hoidon aikana.

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Ihmisiä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dabigatraanieteksiläillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin laskimotromboembolioiden estämistä, 6 684:ää potilasta hoidettiin dabigatraanieteksiläitiannoksella 150 mg tai 220 mg vuorokaudessa.

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

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

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 10 on esitetty haittavaikutukset elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 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
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 kudος	
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
Toimenpiteen jälkeinen dreenerite	Harvinainen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuotoreaktiot

Dabigatraanieteksiläatin farmakologisen vaikutustavan takia sen käyttöön voi liittyä piilevän tai ilmeisen verenvuodon riskin suurenemista missä tahansa kudoksessa tai elimessä. Oireet, löydökset ja vaikeusaste (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuotokohdasta ja vuodon voimakkuudesta tai laajuudesta ja/tai anemian vaikeusasteesta riippuen. Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja

(esim. maha-suolikanavan verenvuotoja tai urogenitaalisia verenvuotoja) todettiin useammin pitkäkestoisen dabigatraanieteksilahoidon kuin K-vitamiiniantagonistien käytön yhteydessä. Riittävän klinisen seurannan lisäksi myös hemoglobiini-/hematokriittiarvon tarkistamisesta laboratoriokokein on siis hyötyä piilevien verenvuotojen havaitsemiseksi. Verenvuotoriski voi olla tavallista suurempi 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, heitehuimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, hengenahdistus ja selittämätön sokki.

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

Taulukossa 11 on esitetty kahdessa keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa haittavaikutuksena verenvuodon saaneiden potilaiden osuus (%) käyttöaiheessa laskimotromboembolioiden primaaripreventio annetun hoidon aikana lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen. Tiedot on eritelty annoksen mukaan.

Taulukko 11: Haittavaikutuksena verenvuodon saaneiden potilaiden osuus (%)

	Dabigatraanieteksilahoidon 150 mg N (%)	Dabigatraanieteksilahoidon 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 dabigatraanieteksilahoidon yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin agranulosytoosia ja neutropeniaa. Markkinoille tulon jälkeen haittavaikutuksia raportoidaan populaatiosta, jonka kokoa ei tunneta, joten niiden esiintyvyyttä ei voida määrittää luotettavasti. Arviot raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyydestä olivat agranulosytoosin osalta 7 tapahtumaa miljoonaa potilasvuotta kohden ja neutropenian osalta 5 tapahtumaa miljoonaa potilasvuotta kohden.

Pediatriset potilaat

Dabigatraanieteksilahoidon turvallisuutta laskimotromboembolioiden hoidossa ja uusiutumisen ehkäisyssä pediatrialle potilailla tutkittiin kahdessa faasin III tutkimuksessa (DIVERSITY ja 1160.108). Kaikkiaan 328 pediatria potilasta sai dabigatraanieteksilahoidon. Potilaat saivat iän ja painon mukaan mukautetut dabigatraanieteksilahoidon annokset ikään sopivana lääkeannoksena.

Yleisesti ottaen haittavaikutusprofiiliin odotetaan olevan samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

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

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 12 on lueteltu haittavaikutukset, joita todettiin laskimotromboembolioiden hoitoa ja uusiutumisen ehkäisyä koskeissa tutkimuksissa pediatrialla potilailla. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan, ja esiintyvyyden arvioinnissa on käytetty seuraavaa luokitusta: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$),

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 12: Haittavaikutukset

	Esiintymistiheys
Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatriisilla potilailla
Veri ja imukudos	
Anemia	Yleinen
Hemoglobiinin lasku	Melko harvinainen
Trombosytopenia	Yleinen
Hematokriitin lasku	Melko harvinainen
Neutropenia	Melko harvinainen
Agranulosytoosi	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen
Ihottuma	Yleinen
Kutina	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
Angioedeema	Tuntematon
Urtikaria	Yleinen
Keuhkoputkien supistuminen	Tuntematon
Hermosto	
Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen
Verisuonisto	
Verenpurkauma	Yleinen
Verenvuoto	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Nenäverenvuoto	Yleinen
Veriyskökset	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Maha-suolikanavan verenvuoto	Melko harvinainen
Vatsakipu	Melko harvinainen
Ripuli	Yleinen
Dyspepsia	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Peräsuoliverenvuoto	Melko harvinainen
Peräpukamaverenvuoto	Tuntematon
Maha-suolikanavan haavauma, sisältäen ruokatorven haavauman	Tuntematon
Ruokatorvi- ja mahatulehdus	Melko harvinainen
Ruokatorven refluksitauti	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Nielemishäiriö	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	
Poikkeava maksan toiminta / poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Tuntematon
Kohonnut ALAT	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Yleinen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	

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 pediatriisilla potilailla kaikkiaan 7 potilaalla (2,1 %) esiintyi merkittävä verenvuototapahtuma, 5 potilaalla (1,5 %) kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuototapahtuma ja 75 potilaalla (22,9 %) pieni verenvuototapahtuma. Verenvuototapahtumien esiintyvyys oli yleisesti suurempaa vanhimmassa ikäryhmässä (12 – < 18 vuotta: 28,6 %) kuin nuoremmassa ikäryhmässä (vastasyntyneet – < 2 vuotta: 23,3 %; 2 – < 12 vuotta: 16,2 %). Merkittävät tai vaikeat verenvuodot saattavat vuotokohdasta riippumatta johtaa invalidisoitumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suosittelua suuremmat dabigatraanieteksiläaattianokset lisäävät potilaan verenvuodon vaaraa.

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

Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia dabigatraanieteksiläaattihoidon 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 dabigatraanieteksiläaattihoidon keskeytettävä ja verenvuodon lähde selvitettävä. Kliinisestä tilanteesta riippuen sopiva tukihoido, kuten kirurginen hemostaasi tai veritilavuuden korjaaminen, tulee toteuttaa lääkkeen määränneen lääkärin harkinnan mukaan.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

ECT-testillä voidaan mitata suoraan suorien trombiinin estäjien aktiivisuutta.

Aktivoitu partiaallinen 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 plasman dabigatraanipitoisuus on suuri. Vaikka pitkiä APTT-aikoja on tulkittava varoen, pitkä APTT-aika on merkki siitä, että potilas on antikoaguloitu.

Yleisesti voidaan olettaa, että nämä antikoagulaation aktiivisuutta mittaavat testit voivat kuvastaa dabigatraanipitoisuutta ja voivat auttaa arvioimaan verenvuotoriskiä. Dabigatraanipitoisuuden tai koagulaatiomäärityksen kuten APTT:n 90. persentiilin ylittymisen jäännöspitoisuuksilla (APTT-testin raja-arvot, ks. kohta 4.4, taulukko 4) katsotaan viittaavan suurentuneeseen verenvuotoriskiin.

Laskimotromboemolioiden primaaripreventio ortopedisen kirurgian yhteydessä

Dabigatraanin huippupitoisuuden vakaan tilan geometrinen keskiarvo (päivän 3 jälkeen) plasmassa mitattuna noin kaksi tuntia 220 mg:n dabigatraanieteksiläannoksen annon jälkeen oli 70,8 ng/ml vaihteluvälin ollessa 35,2–162 ng/ml (25. – 75. persentiilin vaihteluväli). Dabigatraanin jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo mitattuna annosvälin lopussa (24 tuntia 220 mg:n dabigatraaniannoksen jälkeen) oli keskimäärin 22,0 ng/ml vaihteluvälin ollessa 13,0–35,7 ng/ml (25. – 75. persentiilin vaihteluväli).

Yksinomaan kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) tehdyssä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat 150 mg dabigatraanieteksiläattia kerran vuorokaudessa, dabigatraanin jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo mitattuna annosvälin lopussa oli keskimäärin 47,5 ng/ml vaihteluvälin ollessa 29,6–72,2 ng/ml (25. – 75. persentiilin vaihteluväli).

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Etninen tausta

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

Kliiniset kokeet laskimotromboemolioiden ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen

Kahdessa laajassa satunnaistetussa, rinnakkaisryhmällisessä annoksen määrittämiseksi tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa potilaat, joille tehtiin elektiivinen merkittävä ortopedinen leikkaus (toisessa polven tekonivelleikkaus ja toisessa lonkan tekonivelleikkaus), saivat 75 mg tai 110 mg dabigatraanieteksiläattia 1–4 tunnin kuluessa leikkauksesta ja tämän jälkeen 150 mg tai 220 mg kerran vuorokaudessa, kun hemostaasi oli varmistettu, tai 40 mg enoksapariinia leikkausta edeltävänä päivänä ja päivittäin sen jälkeen.

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

Kaikkien laskimotromboemolioiden (sisältää keuhkoemolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen tai distaalisen syvälaskimotukoksen) sekä kokonaiskuolleisuuden yhdistelmä oli molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma. Vakavien laskimotromboemolioiden (sisältää keuhkoemolian 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:n ja 150 mg:n dabigatraanieteksilaaattiannokset eivät olleet tilastollisesti huonompia kuin enoksapariini kaikkien laskimotromboembolioiden ja kokonaiskuolleisuuden suhteen. Piste-estimaattia käytettäessä vakavien laskimotromboembolioiden ja laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden ilmaantuvuus 150 mg:n annoksella oli hieman suurempi kuin enoksapariinilla (taulukko 13). Paremmat tulokset saatiin 220 mg:n annoksella, jolla vakavien laskimotromboembolioiden piste-estimaatti oli hieman parempi kuin enoksapariinilla (taulukko 13).

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

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

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

Tiedot päätetapahtumista ”vakavat laskimotromboemboliat” ja ”laskimotromboembolioista johtuva kuolleisuus” olivat yhteneviä ensisijaisen päätetapahtuman kanssa, ja ne on esitetty taulukossa 13.

Tiedot päätetapahtumista ”kaikki laskimotromboemboliat” ja ”mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus” on esitetty taulukossa 14. Tiedot vahvistetuista päätetapahtumista ”merkittävä verenvuoto” on esitetty jäljempänä taulukossa 15.

Taulukko 13: Vakavien laskimotromboembolioiden ja laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden analyysi hoidon aikana ortopedisissä 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 %:n luottamusväli	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (polvi)			
N	506	527	511
Ilmaantuvuus (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin	0,73	1,08	
95 %:n luottamusväli	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Taulukko 14: Kaikkien laskimotromboembolioiden 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 %:n luottamusväli	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (polvi)			
N	503	526	512
Ilmaantuvuus (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin	0,97	1,07	
95 %:n luottamusväli	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

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

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

Kliiniset tutkimukset tromboemolian ehkäisyssä potilailla, joilla on sydämen tekoläppä

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

Pediatriset potilaat

Kliiniset kokeet laskimotromboemolioiden ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen käytöstä tromboemolioiden ehkäisyssä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä, kun käyttöaiheena on laskimotromboemolioiden primaaripreventio potilailla, joille on tehty lonkan tai polven elektiivinen tekonivelleikkaus (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Laskimotromboemolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisilla potilailla

DIVERSITY-tutkimuksessa pyrittiin osoittamaan dabigatraanieteksilaaattihoiton teho ja turvallisuus laskimotromboemolioiden hoidossa tavanomaiseen hoitoon verrattuna pediatrisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimus oli avoin, satunnaistettu, rinnakkaisryhmissä toteutettu vertailukelpoisuustutkimus (non-inferiority study). Tutkimukseen osallistuneet potilaat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko dabigatraanieteksilaaattia ikään sopivana lääkemuotona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraaliliuoksena) (annos mukautettu iän ja painon mukaan) tai tavanomaista

hoitoa, joka koostui pienimolekyylisistä hepariineista tai K-vitamiiniantagonisteista tai 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 paise.

Tutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 267 potilasta. Tästä joukosta 176 potilasta sai dabigatraanieteksilaattihoitoa 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 dabigatraanieteksilaattihoitoa saanutta potilasta (45,8 %) ja 38 tavanomaista hoitoa saanutta potilasta (42,2 %). Vastaavan suuruinen ero osoitti, että dabigatraanieteksilaatti vähensi päätetapahtuman esiintyvyyttä samanveroisesti kuin tavanomainen hoito. Pääsääntöisesti yhteneväisiä tuloksia havaittiin myös alaryhmissä: hoidon vaikutuksessa ei ollut merkittäviä eroja iän, sukupuolen, alueen ja tiettyjen riskitekijöiden esiintymisen mukaisissa alaryhmissä. Ikäryhmän mukaan tarkasteltuna tehon ensisijaisen päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden osuudet dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneista ja tavanomaista hoitoa saaneista olivat 13/22 (59,1 %) ja 7/13 (53,8 %) ikäryhmässä vastasyntyneet – < 2-vuotiaat, 21/43 (48,8 %) ja 12/21 (57,1 %) ikäryhmässä 2 – < 12-vuotiaat sekä 47/112 (42,0 %) ja 19/56 (33,9 %) ikäryhmässä 12 – < 18-vuotiaat.

Vahvistetut merkittävät verenvuodot todettiin 4 potilaalla (2,3 %) dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneiden ryhmässä ja 2 potilaalla (2,2 %) tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä. Ensimmäisen merkittävän verenvuototapahtuman ilmenemiseen kuluneessa ajassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Mikä tahansa vahvistettu verenvuototapahtuma, joista useimmat luokiteltiin pieniksi, esiintyi dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneiden ryhmässä 38 potilaalla (21,6 %) ja tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä 22 potilaalla (24,4 %). Yhdistetty päätetapahtuma eli vahvistettu merkittävä verenvuototapahtuma tai kliinisesti relevantti ei-merkittävä verenvuototapahtuma (hoidon aikana) todettiin 6:lla (3,4 %) dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneella potilaalla ja 3:lla (3,3 %) tavanomaista hoitoa saaneella potilaalla.

Avoimessa yhden ryhmän prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, joka oli faasin III monikeskustutkimus (1160.108-tutkimus), arvioitiin dabigatraanieteksilaattihoidon turvallisuutta laskimotromboemboolioiden uusiutumisen ehkäisyssä pediatriisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaita, jotka edelleen tarvitsivat antikoagulaatiohoitoa kliinisen riskitekijän esiintymisen vuoksi käytyään läpi vahvistetun laskimotromboemboolian alkuvaiheen hoidon (vähintään 3 kuukauden ajan) tai suoritettuaan DIVERSITY-tutkimuksen loppuun. Kriteerit täyttävälle potilaalle annettiin iän ja painon mukaan mukautettuja annoksia dabigatraanieteksilaattia ikään sopivana lääkemuotona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraaliuoksena) siihen asti, kun 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 relevantti ei-merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Hoitojakson aikana ei esiintynyt kuolemantapauksia. Posttromboottinen oireyhtymä (PTS) ilmeni tai paheni hoitojakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaaatti muuttuu nopeasti ja täydellisesti dabigatraaniksi, joka on aktiivinen muoto plasmassa. Aihiolääke dabigatraanieteksilaaatin pilkkoutuminen esteraasin katalysoimassa hydrolyysissä aktiiviseksi komponentiksi dabigatraaniksi on pääasiallinen metaboliareaktio. Dabigatraanin absoluuttinen hyötyosuus Dabigatran etexilate Glenmark -valmisteen suun kautta annon jälkeen oli noin 6,5 %.

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

Imeytyminen

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

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

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Metaboliala ja dabigatraanin erittymistä elimistöä tutkittiin yksittäisen radioaktiivisesti leimatun dabigatraaniannoksen laskimoon annon jälkeen terveillä miespuolisilla henkilöillä. Laskimoon annon jälkeen dabigatraanista johdettu radioaktiivisuus eliminoitui pääasiallisesti virtsaan (85 %). Ulosteen kautta elimistöä poistui noin 6 % annetusta annoksesta. Annetun annoksen radioaktiivisuudesta havaittiin 88–94 % 168 tuntia annon jälkeen.

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

Eliminaatio

Dabigatraanin pitoisuus plasmassa pieneni biekspontiaalisesti, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 11 tuntia terveillä iäkkäillä henkilöillä. Toistuvan annostelun jälkeen

terminaalisen puoliintumisajan havaittiin olevan noin 12–14 tuntia. Annos ei vaikuttanut puoliintumisaikaan. Munuaisten vajaatoiminta pidentää puoliintumisaikaa, ks. taulukko 16.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Taulukko 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 dabigatraanieteksiläattia 75 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tällä hoidolla jäännöspitoisuuden geometrisen keskiarvo oli 155 ng/ml (gCV 76,9 %) mitattuna juuri ennen seuraavan annoksen antamista ja huippupitoisuuden geometrisen keskiarvo 202 ng/ml (gCV 70,6 %) mitattuna kaksi tuntia viimeisen annoksen antamisesta.

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

Ääkkäät potilaat

Erityiset farmakokineettiset faasin I tutkimukset ääkkäillä potilailla osoittivat, että AUC-arvo suureni 40–60 % ja C_{max}-arvo yli 25 % verrattuna nuoriin potilaisiin.

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

Maksan vajaatoiminta

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

Ruumiinpaino

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

Sukupuoli

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

Etninen tausta

Valkoihoisten, afroamerikkalaisten, latinotaustaisten, japanilaisten ja kiinalaisten potilaiden välillä ei todettu kliinisesti relevantteja, etnisestä taustasta riippuvia eroja dabigatraanin farmakokinetiikassa eikä farmakodynamiikassa.

Pediatriiset potilaat

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Vaikutus naaraiden hedelmällisyyteen havaittiin munasolujen implantaatioiden määrän vähenemisenä ja implantaatiota edeltävän alkiokuolleisuuden lisääntymisenä annostasolla 70 mg/kg (5-kertainen plasman dabigatraanialtistus potilaisiin verrattuna). Annoksilla, jotka olivat toksisia emoilta (5–10-kertainen plasman dabigatraanialtistus potilaisiin verrattuna), havaittiin sikiöiden painon pienenemistä ja elinkelpoisuuden heikkenemistä sekä sikiöiden epämuodostumien lisääntymistä rotilla ja kaniineilla. Pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin sikiökuolleisuuden lisääntymistä annoksilla, jotka olivat toksisia emoilta (4-kertainen plasman dabigatraanialtistus potilaisiin verrattuna).

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

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

Dabigatraanieteksiläattimesilaatin aktiivinen osa dabigatraani säilyy pitkään ympäristössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

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

Kapselin kuori

Rautaoksidi, punainen (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
Hypromelloosi (E 464)

Musta painomuste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Kartonkikoteloissa on 10, 30 tai 60 kovaa kapselia alumiinisissa, perforoiduissa foliopakkauksissa, joissa on kuivatusainetta.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42632

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.02.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dabigatran etexilate Glenmark 75 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller dabigatranetexilatmesilat motsvarande 75 mg dabigatranetexilat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Kapslar med rosa, ogenomskinlig överdel och underdel i storlek 2, cirka 18 mm. Kapslarna är märkta med ”DA75”.

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 8 år till under 18 års ålder.

Information om åldersanpassade doseringsformer finns i avsnitt 4.2.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

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

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

	Behandling initieras på operationsdagen 1-4 timmar efter avslutad operation	Underhålls dos med början första dagen efter operation	Behandlingstid med underhålls dos
Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i knäled	1 kapsel dabigatranetexilat à 110	220 mg dabigatranetexilat	10 dagar

	mg	en gång per dag, taget som 2 kapslar à 110 mg	
Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höftled			28-35 dagar
Dossänkning rekommenderas			
Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance [CrCL] 30-50 ml/min)	1 kapsel dabigatranetexilat à 75 mg	150 mg dabigatranetexilat en gång per dag, taget som 2 kapslar à 75 mg	10 dagar (vid protesoperation i knäled) eller 28-35 dagar (vid protesoperation i höftled))
Patienter som samtidigt använder verapamil*, amiodaron, kinidin			
Patienter som är 75 år eller äldre			

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

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

Bedömning av njurfunktionen före insättning av och under behandling med dabigatranetexilat

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

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

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

Missad dos

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

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

Utsättning av dabigatranetexilat

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

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantium:

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

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat:

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

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

Äldre

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

Vikt

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

Kön

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av dabigatranetexilat för en pediatrik population för indikationen primär profylax av VTE hos patienter som har 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.

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

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

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

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

Vikt-/ålderskombination		Enkeldos i mg	Total daglig dos i mg
Vikt i kg	Ålder i år		
11 till <13	8 till <9	75	150
13 till <16	8 till <11	110	220
16 till <21	8 till <14	110	220
21 till <26	8 till <16	150	300
26 till <31	8 till <18	150	300
31 till <41	8 till <18	185	370

41 till <51	8 till <18	220	440
51 till <61	8 till <18	260	520
61 till <71	8 till <18	300	600
71 till <81	8 till <18	300	600
>81	10 till <18	300	600

Enkeldoser som kräver kombinationer av fler än en kapsel:

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

Bedömning av njurfunktionen före insättning av och under behandling

Njurfunktionen bör före behandlingsstart bedömas genom beräkning av glomerulär filtrationshastighet (eGFR) med hjälp 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 behandlingen bör njurfunktionen bedömas i vissa kliniska situationer vid misstanke om att njurfunktionen kan minska eller försämrats (t.ex. hypovolemi, dehydrering och vissa samtidiga läkemedel etc.).

Behandlingstid

Behandlingslängden ska anpassas individuellt baserat på nytta-riskbedömningen.

Missad dos

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

Utsättning av dabigatranetexilat

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

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantium:

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

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat:

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

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

Patienter bör börja med VKA 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.

Eftersom dabigatranetexilat kan påverka international normalised ratio (INR), återspeglar INR-test

effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med dabigatranetexilat. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från VKA till dabigatranetexilat:

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

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning.

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår njurfunktionsnedsättning (CrCL <30 ml/min) hos vuxna patienter
- eGFR <50 ml/min/1,73 m² hos pediatrika patienter
- Pågående kliniskt signifikant blödning
- Skada eller tillstånd som anses vara en signifikant riskfaktor för större blödning. Detta kan innefatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nylig hjärn- eller ryggradsskada, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar
- Samtidig behandling med andra antikoagulantia, till exempel ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban etc). Detta såvida det inte specifikt handlar om övergång mellan antikoagulantibehandlingar (se avsnitt 4.2), när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen eller när UFH ges under kateterablation vid förmaksflimmer (se avsnitt 4.5).
- Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnad.
- Samtidig systemisk behandling med följande starka P-gp-hämmare: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itraconazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.5)
- Hjärtklaffproteser som fordrar antikoagulationsbehandling (se avsnitt 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för blödning

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

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

Risken för gastrointestinal blödning ökar vid användning av trombocyttaggregationshämmare såsom klopido-grel 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.

Table 3: Faktorer som kan öka risken för blödning.

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

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

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

Försiktighetsåtgärder och hantering av blödningsrisken

För hantering av blödningskomplikationer, se även avsnitt 4.9

Nytta-riskbedömning

Förekomsten av lesioner, tillstånd, procedurer och/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID, trombocyttaggregationshämmare, SSRI och SNRI, se avsnitt 4.5), vilket signifikant ökar risken för större blödning, kräver en noggrann nytta-riskbedömning. 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 enbart ges till dessa patienter om de förväntade fördelarna överväger blödningsriskerna.

Noggrann klinisk övervakning

Noggrann observation beträffande tecken på blödning eller anemi rekommenderas under hela behandlingsperioden, särskilt vid förekomst av flera riskfaktorer (se tabell 3 ovan). Särskild försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av dabigatranetexilat och verapamil, amiodaron,

kinidin eller klaritromycin (P-gp-hämmare), framför allt om blödning förekommer, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.5).

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

Utsättning av dabigatranetexilat

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

Om svåra blödningar uppstår måste behandlingen sättas ut, orsaken till blödningen undersökas och användning av det specifika 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 av dabigatran i närvaro av andra riskfaktorer.

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

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

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

Tabell 4: Gräns-dalvärden för koagulationstest hos vuxna patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk.

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

Fibrinolytisk behandling av akut ischemisk stroke

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

Kirurgi och ingrepp

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

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

Akut kirurgi eller brådskande procedurer

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

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

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

Subakut kirurgi/procedurer

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

Elektiv kirurgi

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

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

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

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

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

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

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

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunktion

Procedurer såsom spinalanestesi kan kräva fullständig hemostatisk funktion.

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

Postoperativ fas

Behandling med dabigatranetexilat bör återupptas 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 exkluderas från huvudstudierna. Ingen behandlingserfarenhet finns tillgänglig för denna undergrupp av patienter, varför behandling med dabigatranetexilat inte rekommenderas till denna population. Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas ha påverkan på överlevnad är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Interaktion med P-gp-inducerare

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

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.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner 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>
Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

Ketokonazol	Ketokonazol ökade dabigatrans totala $AUC_{0-\infty}$ - och C_{max} -värden med 2,38 respektive 2,35 gånger efter en oral singeldos på 400 mg. Vid upprepad oral dosering med ketokonazol 400 mg en gång dagligen, ökade värdena 2,53 respektive 2,49 gånger.
Dronedaron	När dabigatranetexilat och dronedaron gavs samtidigt ökade $AUC_{0-\infty}$ - 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</i> -resultat kan en liknande effekt som med ketokonazol förväntas.
Glekaprevir / pibrentasvir	Samtidig användning av dabigatranetexilat med den fasta doskombinationen av P-gp-hämmarna glekaprevir/pibrentasvir har visats öka exponeringen av dabigatran, vilket kan öka risken för blödning.
<i>Samtidig användning rekommenderas inte</i>	
Takrolimus	Takrolimus har <i>in vitro</i> visat en liknande nivå av hämmande effekt på P-gp som den som visats för itrakonazol och ciklosporin. Dabigatranetexilat har inte studerats kliniskt tillsammans med takrolimus. Dock finns begränsade kliniska data för ett annat P-gp-substrat (everolimus) som tyder på att hämning av P-gp med takrolimus är svagare än det som observerats med starka hämmare av P-gp.
<i>Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning (se avsnitt 4.2 och 4.4)</i>	
Verapamil	När dabigatranetexilat (150 mg) administrerades samtidigt med oralt verapamil, ökade C_{max} och AUC för dabigatran men storleken av ändringen skiftade beroende på tidpunkt för administrering och beredningen av verapamil (se avsnitt 4.2 och 4.4). Den största ökningen av dabigatranexponering sågs vid den första dosen av verapamil i en beredning med omedelbar frisättning administrerat en timme före intag av dabigatranetexilat (ökning av C_{max} med cirka 2,8 gånger och AUC med cirka 2,5 gånger). Denna effekt minskade vid administrering av en beredning med modifierad frisättning (ökning av C_{max} med cirka 1,9 gånger och AUC med cirka 1,7 gånger) eller vid administrering av flera doser verapamil (ökning av C_{max} med cirka 1,6 gånger och AUC med cirka 1,5 gånger). Ingen betydelsefull interaktion sågs då verapamil gavs 2 timmar efter dabigatranetexilat (ökning av C_{max} med cirka 1,1 gånger och AUC med cirka 1,2 gånger). Detta förklaras av att dabigatran absorberas fullständigt inom 2 timmar.
Amiodaron	När dabigatranetexilat administrerades samtidigt med en oral singeldos av 600 mg amiodaron, var absorptionsgraden och absorptionshastigheten för amiodaron och dess aktiva metabolit DEA i stort sett oförändrade. AUC och C_{max} för dabigatran ökade 1,6 gånger respektive 1,5 gånger. Med tanke på den långa halveringstiden för amiodaron kan risken för en interaktion kvarstå veckor efter utsättning av amiodaron (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Kinidin	Kinidin gavs i 200 mg-doser varannan timme upp till en totaldos på 1000 mg. Dabigatranetexilat gavs två gånger dagligen i tre dagar i rad, på den tredje dagen antingen med eller utan kinidin. $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran ökade med i genomsnitt 1,53 gånger respektive 1,56 gånger med samtidig kinidindosering (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Klaritromycin	När klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) administrerades tillsammans med dabigatranetexilat till friska frivilliga försökspersoner,

	sågs en ökning av AUC med cirka 1,19 gånger och C_{max} med cirka 1,15 gånger.
Tikagrelor	När en singeldos på 75 mg dabigatranetexilat gavs samtidigt med en laddningsdos på 180 mg tikagrelor ökade dabigatrans AUC och C_{max} med 1,73 gånger respektive 1,95 gånger. Efter upprepade doser av tikagrelor 90 mg två gånger dagligen är den ökade exponeringen av dabigatran 1,56 gånger respektive 1,46 gånger. Samtidig administrering av en laddningsdos med 180 mg tikagrelor och 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state) ökade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran 1,49 gånger respektive 1,65 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt. När en laddningsdos med 180 mg tikagrelor gavs 2 timmar efter 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state), reducerades ökningen av $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran till 1,27 gånger respektive 1,23 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt. Detta uppdelade intag är det som rekommenderas vid behandlingsstart med en laddningsdos tikagrelor. Samtidig administrering med 90 mg tikagrelor två gånger dagligen (underhållsdos) och 110 mg dabigatranetexilat ökade de justerade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran 1,26 gånger respektive 1,29 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt.
Posakonazol	Posakonazol hämmar också P-gp till viss del, men har inte studerats kliniskt. Försiktighet bör iaktas när dabigatranetexilat administreras samtidigt med posakonazol.
<i>Inducera av P-gp</i>	
<i>Samtidig användning bör undvikas</i>	
t.ex. rifampicin, johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin eller fenytoin	Samtidig administrering förväntas minska dabigatrankoncentrationer. Premedicinering av induceraren rifampicin vid doser på 600 mg en gång dagligen i sju dagar minskade maximal plasmakoncentration och total exponering av dabigatran med 65,5 % respektive 67 %. Den inducerande effekten avklingade vilket resulterade i att dabigatranexponeringen var nära referensnivåer vid dag sju efter utsättning av rifampicin. Efter ytterligare sju dagar sågs ingen ytterligare ökning av biotillgängligheten.
<i>Proteashämmare såsom ritonavir</i>	
<i>Samtidig användning rekommenderas inte</i>	
t.ex. ritonavir och dess kombinationer med andra proteashämmare	De påverkar P-gp (antingen som hämmare eller som inducerare). Dessa har inte studerats tillsammans med dabigatranetexilat, varför samtidig användning 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 av 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 ca 50 % för både dabigatranetexilat och warfarin.
Klopidogrel	Hos unga frivilliga män, resulterade samtidig administrering av dabigatranetexilat och klopidogrel inte i någon ytterligare förlängning av kapillär blödningstid jämfört med klopidogrel i monoterapi. Dessutom förblev $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran samt koagulationsparametrar (som effektmått för dabigatran) eller hämning på trombocyttaggregation (som effektmått för klopidogrel) i huvudsak oförändrade när kombinationsbehandling jämfördes med respektive monoterapi. Med en laddningsdos på 300 mg eller 600 mg klopidogrel ökade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran med omkring 30-40 % (se avsnitt 4.4).
ASA	Samtidig administrering av ASA och 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen kan öka blödningsrisken från 12 % till 18 % med 81 mg ASA respektive 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 carry-overeffekten vid enoxaparinbehandling och anses inte vara kliniskt relevant. Övriga dabigatranrelaterade antikoagulationstester ändrades inte signifikant av förbehandlingen med enoxaparin.

Övriga interaktioner

Tabell 9: Övriga interaktioner

<i>Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller selektiva serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	SSRI och SNRI ökade blödningsrisken i alla behandlingsgrupper i en klinisk fas III-prövning i vilken dabigatran jämfördes med warfarin för strokeprevention hos patienter med förmaksflimmer (RE-LY).
<i>Substanser som påverkar pH i magsäcken</i>	
Pantoprazol	När 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.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Inga uppgifter för människa finns tillgängliga.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

Tabell över biverkningar

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

Tabell 10: Biverkningar

Organsystem/Föredragen term	Frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Minskat hemoglobin	Vanliga
Anemi	Mindre vanliga
Minskad hematokrit	Mindre vanliga
Trombocytopeni	Sällsynta
Neutropeni	Ingen känd frekvens
Agranulocytos	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>	
Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta
Angioödem	Sällsynta
Urtikaria	Sällsynta
Utslag	Sällsynta
Pruritus	Sällsynta
Bronkialspasm	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Intrakraniell blödning	Sällsynta
<i>Blodkärl</i>	
Hematom	Mindre vanliga
Sårblödning	Mindre vanliga
Blödning	Sällsynta
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Näsblödning	Mindre vanliga
Hemoptys	Sällsynta
<i>Magtarmkanalen</i>	
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga
Hemorroidblödning	Mindre vanliga
Diarré	Mindre vanliga
Illamående	Mindre vanliga
Kräkning	Mindre vanliga
Magsår inklusive sår i esofagus	Sällsynta
Gastroesofagit	Sällsynta
Gastroesofageal refluxsjukdom	Sällsynta
Buksmärta	Sällsynta
Dyspepsi	Sällsynta
Sväljsvårigheter	Sällsynta
<i>Lever och gallvägar</i>	
Avvikande leverfunktioner/ leverfunktionstest	Vanliga
Förhöjt ALAT	Mindre vanliga
Förhöjt ASAT	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymmer	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Mindre vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Hudblödning	Mindre vanliga
Alopeci	Ingen känd frekvens
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Hemartros	Mindre vanliga
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Mindre vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	

Blödning vid injektionsstället	Sällsynta
Blödning vid kateter	Sällsynta
Blodblandad sekretion	Sällsynta
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	
Traumatisk blödning	Mindre vanliga
Postoperativt hematom	Mindre vanliga
Postoperativ blödning	Mindre vanliga
Sekretion efter ingrepp	Mindre vanliga
Sårsekretion	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsstället	Sällsynta
Postoperativ anemi	Sällsynta
<i>Kirurgiska och medicinska åtgärder</i>	
Sårdränering	Sällsynta
Sårdränering efter ingrepp	Sällsynta

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningsreaktioner

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

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

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

Tabell 11: Antal (%) patienter som erfar blödningsbiverkning

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

Agranulocytos och neutropeni

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

Pediatriisk population

Säkerheten för dabigatranetexilat vid behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriiska patienter studerades i två fas III-studier (DIVERSITY och 1160.108). Totalt behandlades 328 pediatriiska 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 pediatriiska 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 vid behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriiska patienter. De redovisas under olika rubriker för systemorgansystem (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
Organsystem/Föredragen term	behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriiska patienter
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Anemi	Vanliga
Minskat hemoglobin	Mindre vanliga
Trombocytopeni	Vanliga
Minskat hematokrit	Mindre vanliga
Neutropeni	Mindre vanliga
Agranulocytos	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>	
Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga
Utslag	Vanliga
Pruritus	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
Angioödem	Ingen känd frekvens
Urtikaria	Vanliga
Bronkialspasm	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Intrakraniell blödning	Mindre vanliga
<i>Blodkärl</i>	
Hematom	Vanliga
Blödning	Ingen känd frekvens
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Näsblödning	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>	
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga
Buksmärta	Mindre vanliga
Diarré	Vanliga
Dyspepsi	Vanliga
Illamående	Vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga
Hemorroidblödning	Ingen känd frekvens

Magsår inklusive sår i esofagus	Ingen känd frekvens
Gastroesofagit	Mindre vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Vanliga
Kräkning	Vanliga
Sväljsvårigheter	Mindre vanliga
<i>Lever och gallvägar</i>	
Avvikande leverfunktion/ leverfunktionstest	Ingen känd frekvens
Förhöjt ALAT	Mindre vanliga
Förhöjt ASAT	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymmer	Vanliga
Hyperbilirubinemi	Mindre vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Hudblödning	Mindre vanliga
Alopeci	Vanliga
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Hemartros	Ingen känd frekvens
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Mindre vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Blödning vid injektionsstället	Ingen känd frekvens
Blödning vid kateter	Ingen känd frekvens
<i>Skador och förgifningar och behandlingskomplikationer</i>	
Traumatisk blödning	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsstället	Ingen känd frekvens

Blödningsreaktioner

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

4.9 Överdoser

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

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

Vid för hög nivå av antikoagulation kan behandlingsavbrott av dabigatranetexilat krävas. Eftersom dabigatran huvudsakligen utsöndras via njurarna måste adekvat diures upprätthållas. Eftersom proteinbindningsgraden är låg kan dabigatran dialyseras; från de kliniska studierna finns begränsad

klinisk erfarenhet som visar användbarheten av detta tillvägagångssätt (se avsnitt 5.2).

Hantering av blödningskomplikationer

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

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

aPTT-testet finns allmänt tillgängligt och erbjuder ett ungefärligt utslag på hur kraftig antikoagulationseffekt som uppnåtts med dabigatran. Dock har aPTT-testet begränsad känslighet och är inte lämplig för exakt kvantifiering av antikoagulationseffekt, framför allt inte vid höga

plasmakoncentrationer av dabigatran. Även om höga aPTT-värden bör tolkas försiktigt, tyder ett högt aPTT-värde på en antikoagulationseffekt hos patienten.

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

Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

Geometriskt medeltoppsvärde för dabigatrankoncentration i plasma vid steady state (efter dag 3), uppmätt omkring 2 timmar efter administrering av 220 mg dabigatranetexilat, var 70,8 ng/ml, med en spridning från 35,2-162 ng/ml (25:e och 75:e percentilen). Det geometriska medelvärdet för dalkoncentrationen 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 dalkoncentrationen 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 kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter.

Kliniska studier av profylax av VTE efter större ledplastikoperation i leder

I två stora randomiserade studier, med dubbelblinda parallella grupper och med dosbekräftande design, fick patienter som genomgått större elektiv 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 operationen 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) var behandlingstiden 28-35 dagar. Totalt behandlades 2 076 patienter (knä) och 3 494 (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 rutinemässig 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 rutinemässig 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. Punktestimat för incidens av större VTE och VTE-relaterad mortalitet för dosen 150 mg var något sämre än enoxaparin (tabell 13). Bättre resultat sågs med dosen 220 mg för vilken punktestimat 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)
Riskkvot över enoxaparin	0,78	1,09	
95 % konfidensintervall	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (knä)			
N	506	527	511
Incidens (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riskkvot över enoxaparin	0,73	1,08	
95 % konfidensintervall	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

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

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

95 % konfidensintervall	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	
-------------------------	--------------	--------------	--

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

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

Kliniska studier av profylax av tromboembolism hos patienter med 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 klaffprotestromboser) 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 patienterna som påbörjade dabigatranbehandling tidigt efter hjärtklaffsbytet (det vill säga på tredje dagen) (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Kliniska studier av profylax av VTE efter större protesoperation i leder

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Dabigatran etexilate Glenmark 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 trombosupplösning, frånvaro av återkommande VTE och frånvaro av mortalitet relaterad till VTE. Exklusionskriterier inkluderade aktiv meningit, encefalit och intrakraniell abscess.

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

Av de 267 randomiserade patienterna uppfyllde 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilatgruppen och 38 patienter (42,2 %) i SOC-gruppen kriterierna för det sammansatta primära effektmåttet (komplett trombosupplösning, frånvaro av återkommande VTE och frånvaro av 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 viktbaseerade doser av en åldersanpassad beredning (kapslar, dragerat granulat eller oral lösning) av dabigatranetexilat tills den kliniska riskfaktorn inte längre förelåg eller upp till maximalt 12 månader. Studiens primära effektmått inkluderade återinsjuknande i VTE, större och mindre blödningshändelser och mortalitet (totalt och relaterad till trombotiska eller tromboemboliska händelser) vid 6 och 12 månader. Utfallshändelserna bedömdes av en oberoende, blindad bedömningskommitté.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering omvandlas dabigatranetexilat snabbt och fullständigt till dabigatran, som är den aktiva formen i plasma. Klyvning av dabigatranetexilat (prodrug) genom esteraskatalyserad hydrolys till den aktiva formen dabigatran är den dominerande metabola reaktionen. Absolut biologisk tillgänglighet av dabigatran efter oral tillförsel av Dabigatran etexilate Glenmark var ca 6,5 %. Efter oral administrering av Dabigatran etexilate Glenmark till friska frivilliga försökspersoner, karaktäriseras den farmakokinetiska profilen av dabigatran i plasma av en snabb ökning av plasmakoncentrationen och C_{max} uppnåddes inom 0,5 till 2,0 timmar efter administrering.

Absorption

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

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

C_{max} och AUC var proportionella mot dosen.

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

Plasmakoncentrationen av dabigatran uppvisade en biexponentiell nedgång med en genomsnittlig terminal halveringstid på 11 timmar hos friska äldre försökspersoner. Efter upprepade doser observerades en terminal halveringstid på omkring 12-14 timmar. Halveringstiden var oberoende av dosen. Halveringstiden är förlängd om njurfunktionen är nedsatt vilket framgår av tabell 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 30-50 ml/min) än hos de utan njurinsufficiens.

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

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

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

Dessutom utvärderades dabigatranexponering (vid dalvärde och toppvärde) i en prospektiv öppen, randomiserad farmakokinetisk studie på patienter med icke valvulärt förmaksflimmer (NVAF) och svårt nedsatt njurfunktion (definierad som kreatininclearance [CrCL] 15-30 ml/min) som fick dabigatranetexilat 75 mg två gånger dagligen. Denna regim ledde till ett geometriskt medelvärde för dalkoncentrationen på 155 ng/ml (gCV på 76,9 %), mätt omedelbart före administrering av nästa dos och till ett geometriskt medeltoppvärde på 202 ng/ml (gCV på 70,6 %) mätt två timmar efter administrering av den senaste dosen.

Dabigatranclearance via hemodialys undersöktes hos 7 vuxna patienter med terminal njursvikt (ESRD) utan förmaksflimmer. Dialysen utfördes med dialyshastigheten 700 ml/min under fyra timmar och med blodflöden på antingen 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Detta ledde till att 50 % respektive 60 % av dabigatrankoncentrationerna avlägsnades. Mängden substans som avlägsnas genom dialys är proportionell mot blodflödet upp till en 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

Dalvärdet 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.

Pediatrisk 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 pediatriska 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 pre- och post-natalstudien observerades ökad fostermortalitet vid doser som var toxiska för mödrarna (vid en dos motsvarande 4 gånger högre plasmaexponering än vad som observerats hos patienter).

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

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

Kapselhölje

- Röd järnoxid (E 172)
- Titandioxid (E 171)
- Hypromellos (E 464)

Svart tryckfärg

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger, som innehåller 10, 30 eller 60 hårda kapslar i perforerade aluminiumblister med torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42632

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.11.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.02.2024