LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 75 mg dabigatraanieteksilaattia (mesilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kovaKoko 2 (noin 18 mm), valkoinen läpinäkymätön kansi ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, kova kapseli täynnä luonnonvalkoisia tai kellertäviä rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy alle 18-vuotiaille pediatrisille potilaille alkaen siitä, kun lapsi pystyy nielemään soseutettua ruokaa.

Iän mukaiset lääkemuodot, ks. kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Annostus</u>

Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatrisille potilaille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina. Lapselle tulee määrätä asianmukaisen lääkemuodon annostaulukossa mainittu, lapsen painoon ja ikään perustuva annos.
Markkinoilla on saatavilla muita ikään sopivia annosmuotoja alle 8-vuotiaiden lasten hoitoon:

- Muut lääkemuodot voivat olla sopivampia annettavaksi tälle väestöryhmälle, kuten päällystetyt rakeet, joita voidaan käyttää alle 12-vuotiaille lapsille heti, kun lapsi pystyy nielemään pehmeää ruokaa.
- Muita lääkemuotoja, kuten jauhe ja liuotin oraaliliuosta varten, tulee käyttää vain alle 1-vuotiaille lapsille.

Laskimotromboembolian primaaripreventio ortopedisessa kirurgiassa

Suositellut dabigatraanieteksilaattiannokset ja hoidon kesto laskimotromboembolian primaaripreventiossa ortopedisessa kirurgiassa on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Annossuositukset ja hoidon kesto laskimotromboembolian primaaripreventiossa ortopedisessa kirurgiassa

<table>
<tr><th></th><th>Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1-4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä</th><th>Ylläpitohoidon aloitus, ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä</th><th>Ylläpitohoidon kesto</th></tr>
<tr><td>Elektiivisen polven tekonivelleikkauksen jälkeen</td><td rowspan="2">yksi 110 mg:n dabigatraanieteksilaattikapseli</td><td rowspan="2">220 mg dabigatraanieteksilaattia eli kaksi 110 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa</td><td>10 vrk</td></tr>
<tr><td>Elektiivisen lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen</td><td>28–35 vrk</td></tr>
<tr><td>Annoksen pienentämistä suositellaan</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Potilaat, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min)</td><td rowspan="3">yksi 75 mg:n dabigatraanieteksilaattikapseli</td><td rowspan="3">150 mg dabigatraanieteksilaattia eli kaksi 75 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa</td><td rowspan="3">10 vrk (polven tekonivelleikkaus) tai 28–35 vrk (lonkan tekonivelleikkaus)</td></tr>
<tr><td>Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia*, amiodaronia tai kinidiiniä</td></tr>
<tr><td>75-vuotiaat tai sitä vanhemmat potilaat</td></tr>
</table>

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

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

<u>Munuaisten toiminnan arviointi ennen dabigatraanieteksilaattihoidon aloittamista ja sen aikana:</u>

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

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

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

<u>Unohtunut annos</u>

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

Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Iäkkäät

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

Paino

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

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

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisille potilaille

Laskimotromboembolioiden hoito lapsipotilaille tulee aloittaa, kun potilasta on ensin hoidettu parenteraalisella antikoagulantilla vähintään viisi päivää. Laskimotromboembolioiden uusiutumisen ehkäisyssä hoito pitää aloittaa aikaisemman hoidon jälkeen.
Dabigatraanieteksilaattikapselit otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, yksi annos aamulla ja yksi illalla. Annokset otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan. Annosvälin on oltava mahdollisimman lähellä 12 tuntia.

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

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

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

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

Kerta-annokset, jotka vaativat useampien kapselien yhdistelmiä:
300 mg: kaksi 150 mg:n kapselia tai
neljä 75 mg:n kapselia
260 mg: yksi 110 mg:n kapseli ja yksi 150 mg:n kapseli tai
yksi 110 mg:n kapseli ja kaksi 75 mg:n kapselia
220 mg: kaksi 110 mg:n kapselia
185 mg: yksi 75 mg:n kapseli ja yksi 110 mg:n kapseli
150 mg: yksi 150 mg:n kapseli tai
kaksi 75 mg:n kapselia

Munuaisten toiminnan arviointi ennen hoidon aloittamista ja sen aikana

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

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

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

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

Hoidon kesto

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

Unohtunut annos

Unohtunut dabigatraanieteksilaattiannos voidaan ottaa, jos seuraavaan annokseen on vielä vähintään 6 tuntia.
Jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia, unohtunut annos on jätettävä väliin.
Yksittäisen unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei koskaan saa ottaa kaksinkertaista annosta.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

Dabigatraanieteksilaattihoitoa ei pidä lopettaa ilman lääkärin määräystä. Potilaita tai heitä hoitavia henkilöitä on kehotettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos potilaalle kehittyy mahasuolikanavan oireita, kuten dyspepsiaa (ks. kohta 4.8).

Hoidon vaihtaminen

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

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

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoitoon:
Potilaiden tulee aloittaa K-vitamiiniantagonistihoito 3 päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista.
Koska dabigatraanieteksilaatti voi vaikuttaa INR-arvoon, INR-testaus kuvastaa Kvitamiiniantagonistin vaikutusta parhaiten vasta, kun dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamisesta on kulunut vähintään kaksi päivää. Siihen asti INR-arvoja pitää tulkita varoen.

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

Antotapa

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) aikuispotilailla
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m^2 pediatrisilla potilailla
- Jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riskitekijänä. Niitä voivat olla nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuiset kasvaimet, joihin liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo- tai selkäydinvamma, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto, todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat, valtimo-laskimoepämuodostumat, vaskulaariset valtimonpullistumat tai vakavat selkärangan- tai aivojensisäiset vaskulaariset poikkeamat
- Minkä tahansa antikoagulantin samanaikainen käyttö, esimerkiksi fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini (enoksapariini, dalteparini jne.), hepariinijohdannaiset (fondaparinuuksi jne.), suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne.), paitsi erityistilanteissa. Näitä tilanteita ovat antikoagulaatiohoidon vaihtaminen (ks. kohta 4.2), fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri tai fraktioimattoman hepariinin anto eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohta 4.5)
- Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavilla voimakkailla P-gp:n estäjillä: systeeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli, dronedaroni ja glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksinen yhdistelmä (ks. kohta 4.5)
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä (ks. kohta 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski

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

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

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

Riskitekijät

Taulukossa 3 on yhteenveto tekijöistä, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

Taulukko 3: Tekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

	Riskitekijät
Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	Ikä ≥ 75 vuotta

Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	<u>Merkittävät tekijät:</u> • Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta aikuispotilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) • Voimakkaat P-gp:n estäjät (ks. kohdat 4.3 ja 4.5) • Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori, ks. kohta 4.5) <u>Toissijaiset tekijät:</u> • Pieni ruumiinpaino (< 50 kg) aikuispotilailla
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)	• ASA ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli • Tulehduskipulääkkeet • SSRI-lääkkeet tai SNRI-lääkkeet • Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	• Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt • Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma • Bakteeriendokardiitti • Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti

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

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

<u>Varotoimet ja verenvuotoriskin hallinta</u>

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta, ks. myös kohta 4.9.

Hyöty-riskiarviointi

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

Pediatrisista 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 dabigatraanieteksilaattia tulee antaa vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin hoitoon liittyvät verenvuotoriskit.

Tarkka kliininen seuranta

Tarkkaa seurantaa verenvuodon tai anemian merkkien varalta suositellaan koko hoitojakson ajan, erityisesti jos potilaalla on useampia riskitekijöitä (ks. taulukko 3 yllä). Erityistä varovaisuutta on

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

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

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

Protonipumpun estäjien käyttö

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

Hyytymisarvojen laboratoriomääritykset

Vaikka tämä lääkevalmiste ei yleensä vaadi rutiininomaista antikoagulaatiohoidon seurantaa, dabigatraanihoidon 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 dabigatraanieteksilaattia 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. Pediatristen potilaiden vastaavia raja-arvoja ei tunneta (ks. kohta 5.1).

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

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

Fibrinolyyttisten lääkevalmisteiden käyttö akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa

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

Leikkaukset ja toimenpiteet

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

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

Hätäleikkaukset tai kiireelliset toimenpiteet

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

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

Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

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

Elektiiviset leikkaukset

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

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

Taulukko 5: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilaille

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

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

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

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

< 50	Näitä potilaita ei ole tutkittu (ks. kohta 4.3).

Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/lumbaalipunktio

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

Spinaali- tai epiduraalihematooman 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 epiduraalihematooman neurologisten merkkien ja oireiden 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 ja kohdat 4.4 ja 5.1).

Potilaat, joilla on korkea leikkauskuolleisuusriski ja sisäisiä riskitekijöitä tromboembolisille tapahtumille

Tietoa dabigatraanieteksilaatin tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla on 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 tärkeimpiin kliinisiin tutkimuksiin. Tästä potilasryhmästä ei ole hoitokokemusta, joten dabigatraanieteksilaatin käyttöä tässä ryhmässä ei suositella. Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen, on vasta-aihe (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutukset P-gp:n indusoijien kanssa

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

Potilaat, joilla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Transportteriyhteisvaikutukset

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

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

Taulukko 7: Transportteriyhteisvaikutukset

P-gp:n estäjät	
Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)	
Ketokonatsoli	Ketokonatsoli suurensi dabigatraanin $AUC_{0-\infty}$-arvon 2,38-kertaiseksi ja C_{max}-arvon 2,35-kertaiseksi suun kautta otetun 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 2,53-kertaiseksi ja 2,49-kertaiseksi toistuvan, kerran vuorokaudessa otetun 400 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen.
Dronedaroni	Kun dabigatraanieteksilaattia ja dronedaronia annettiin samanaikaisesti, dabigatraanin $AUC_{0-\infty}$-arvo kasvoi noin 2,4-kertaiseksi ja C_{max}-arvo noin 2,3-kertaiseksi toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 400 mg:n dronedaroniannoksen jälkeen ja vastaavasti noin 2,1-kertaiseksi ja 1,9-kertaiseksi 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen.
Itrakonatsoli, siklosporiini	*In vitro* -tulosten perusteella voidaan odottaa samanlaisia vaikutuksia kuin ketokonatsolilla.
Glekapreviiri / pibrentasviiri	Dabigatraanieteksilaatin ja P-gp:n estäjien glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksisen yhdistelmän samanaikaisen käytön on osoitettu lisäävän dabigatraanialtistusta, ja se voi suurentaa verenvuotoriskiä.
Samanaikaista käyttöä ei suositella	
Takrolimuusi	Takrolimuusin P-gp:tä estävä vaikutus *in vitro* on todettu olevan samantasoinen kuin itrakonatsolin ja siklosporiinin. Dabigatraanieteksilaattia ei ole kliinisesti tutkittu yhdessä takrolimuusin kanssa. Rajoitetut kliiniset tiedot käytöstä toisen P-gp:n substraatin (everolimuusin) kanssa kuitenkin viittaavat siihen, että takrolimuusin P-gp:n esto on heikompaa kuin mitä on havaittu voimakkaammilla P-gp:n estäjillä.
Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)	

Verapamiili	Kun dabigatraanieteksilaattia (150 mg) annettiin yhdessä suun kautta otettavan verapamiilin kanssa, dabigatraanin C_{max} ja AUC kasvoivat, mutta muutoksen suuruus vaihteli verapamiilin annostelun ajankohdasta sekä verapamiilin antomuodosta riippuen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Suurin dabigatraanialtistuksen kasvu havaittiin annettaessa ensimmäinen annos välittömästi vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia tunti ennen dabigatraanieteksilaatin ottoa (C_{max} kasvoi noin 2,8-kertaiseksi ja AUC noin 2,5-kertaiseksi). Vaikutus väheni asteittain annettaessa hitaasti vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia (C_{max} kasvoi noin 1,9-kertaiseksi ja AUC noin 1,7-kertaiseksi) tai annettaessa useampia annoksia verapamiilia (C_{max} kasvoi noin 1,6-kertaiseksi ja AUC noin 1,5-kertaiseksi). Kun verapamiilia annettiin 2 tuntia dabigatraanieteksilaatin jälkeen, ei havaittu merkittävää yhteisvaikutusta (C_{max} lisääntyi noin 1,1-kertaiseksi ja AUC noin 1,2-kertaiseksi). Tämä selittyy sillä, että dabigatraani imeytyy täydellisesti 2 tunnissa.
Amiodaroni	Kun dabigatraanieteksilaattia annettiin samanaikaisesti amiodaronin kanssa (600 mg:n kerta-annos suun kautta), amiodaronin ja sen aktiivisen metaboliitin desetyyliamiodaronin imeytymisen määrä ja nopeus pysyivät pääosin muuttumattomina. Dabigatraanin AUC kasvoi noin 1,6-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,5-kertaiseksi. Amiodaronin pitkä puoliintumisaika huomioon ottaen yhteisvaikutuksen mahdollisuus saattaa kestää viikkoja amiodaronin lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Kinidiini	Kinidiiniä annettiin 200 mg:n annos joka toinen tunti aina 1 000 mg:n kokonaisannokseen saakka. Dabigatraanieteksilaattia annettiin kahdesti vuorokaudessa kolmena peräkkäisenä päivänä, kolmantena päivänä joko kinidiinin kanssa tai ilman. Dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi keskimäärin 1,53-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,56-kertaiseksi kun kinidiiniä annettiin samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Klaritromysiini	Kun klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin yhdessä dabigatraanieteksilaatin kanssa terveille vapaaehtoisille, AUC kasvoi noin 1,19-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,15-kertaiseksi.
Tikagrelori	Kun kerta-annos 75 mg dabigatraanieteksilaattia annettiin samanaikaisesti 180 mg:n suuruisen tikagrelorin latausannoksen kanssa, dabigatraanin AUC kasvoi 1,73-kertaiseksi ja C_{max} 1,95-kertaiseksi. Toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 90 mg:n tikagreloriannoksen jälkeen dabigatraanialtistus kasvoi C_{max}-arvon osalta 1,56-kertaiseksi ja AUC:n osalta 1,46-kertaiseksi. Annettaessa samanaikaisesti tikagrelorin 180 mg:n latausannos ja 110 mg dabigatraanieteksilaattia, vakaan tilan dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi 1,49-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,65-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon. Kun tikagrelorin 180 mg:n latausannos annettiin 2 tuntia 110 mg dabigatraanieteksilaatin jälkeen, vakaan tilan dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi vain 1,27-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ vain 1,23-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon. Tätä porrastettua antoa suositellaan, kun tikagrelorihoito aloitetaan latausannoksella. Annettaessa samanaikaisesti 90 mg tikagreloria kahdesti vuorokaudessa (ylläpitoannos) ja 110 mg dabigatraanieteksilaattia, vakioitu dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi 1,26-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,29-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon.

Posakonatsoli	Myös posakonatsoli estää P-gp:tä jossain määrin, mutta sitä ei ole kliinisesti tutkittu. Dabigatraanieteksilaatin ja posakonatsolin yhtäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
<u>P-gp:n indusoijat</u>	
Samanaikaista käyttöä tulee välttää	
Esim. rifampisiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), karbamatsepiini tai fenytoiini	Samanaikainen käyttö todennäköisesti pienentää dabigatraanipitoisuuksia. Koeolosuhteissa annetun indusoijan rifampisiinin anto etukäteen 600 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan alensi dabigatraanin huippupitoisuutta 65,5 % ja kokonaisaltistusta 67 %. Indusoiva vaikutus väheni ja dabigatraanialtistus oli lähellä refererenssiä seitsemäntenä päivänä rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen. Hyötyosuuden kasvua ei enää havaittu seuraavan 7 päivän aikana.
<u>Proteaasinestäjät, kuten ritonaviiri</u>	
Samanaikaista käyttöä ei suositella	
Esim. ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaasinestäjien kanssa	Nämä vaikuttavat P-gp:n toimintaan (joko inhiboivat tai indusoivat). Niitä ei ole tutkittu ja siksi niiden samanaikaista käyttöä dabigatraanieteksilaatin kanssa ei suositella.
<u>P-gp:n substraatti</u>	
Digoksiini	Annettaessa dabigatraanieteksilaattia samanaikaisesti digoksiinin kanssa tutkimuksessa, jossa oli mukana 24 tervettä henkilöä, ei havaittu muutoksia digoksiinialtistuksessa eikä kliinisesti merkittäviä muutoksia dabigatraanialtistuksessa.

<u>Antikoagulantit ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet</u>

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

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

Taulukko 8: Yhteisvaikutukset antikoagulanttien ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Tulehduskipulääkkeet	On osoitettu, että lyhytaikaiseen kivunlievitykseen käytettävä NSAID-hoito yhdessä dabigatraanieteksilaatin kanssa ei lisää verenvuotoriskiä. Faasin III kliinisessä tutkimuksessa, jossa dabigatraania verrattiin varfariiniin aivohalvauksien ehkäisyssä eteisvärinäpotilailla (RE-LY), pitkäaikainen NSAID-hoito lisäsi verenvuotoriskiä noin 50 % sekä dabigatraanieteksilaatin että varfariinin käytön yhteydessä.

Klopidogreeli	Nuorilla terveillä vapaaehtoisilla miehillä dabigatraanieteksilaatin 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 suurenivat noin 30–40 % (ks. kohta 4.4).
ASA	ASAn ja kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 150 mg:n dabigatraanieteksilaatin 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 dabigatraanieteksilaatin kanssa ei ole erityisesti tutkittu. Kun 3 päivän enoksapariinihoidosta (40 mg kerran vuorokaudessa ihon alle) siirryttiin dabigatraaniin, dabigatraanialtistus oli 24 tunnin kuluttua viimeisestä enoksapariiniannoksesta hieman pienempi kuin pelkän dabigatraanieteksilaatin annon jälkeen (220 mg:n kerta-annos). Hyytymistekijä Xa:han/IIa:han kohdistuvan vaikutuksen havaittiin olevan voimakkaampi silloin, kun dabigatraanieteksilaatti annettiin edeltävän enoksapariinihoidon jälkeen, kuin pelkkää dabigatraanieteksilaattihoitoa käytettäessä. Tämän katsotaan johtuvan enoksapariinihoidon vaikutuksen jatkumisesta hoidon päätyttyäkin, eikä sitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Edeltävä enoksapariinihoito ei muuttanut merkitsevästi muiden dabigatraaniin liittyvien hyytymistutkimusten tuloksia.

Muut yhteisvaikutukset

Taulukko 9: Muut yhteisvaikutukset

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)	
SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet	Faasin III kliinisessä tutkimuksessa, jossa dabigatraania verrattiin varfariiniin aivohalvauksien ehkäisyssä eteisvärinäpotilailla (RE-LY), SSRI-lääkkeet ja SNRIlääkkeet lisäsivät verenvuotoriskiä kaikissa hoitoryhmissä.
Mahalaukun pH-arvoon vaikuttavat lääkkeet	
Pantopratsoli	Kun Dabigatran etexilate -valmistetta annettiin samanaikaisesti pantopratsolin kanssa, dabigatraanin AUC:n havaittiin pienenevän noin 30 %. Pantopratsolia ja muita protonipumpun estäjiä (PPI) annettiin samanaikaisesti Dabigatran etexilate valmisteen kanssa kliinisissä tutkimuksissa, eikä samanaikaisella PPI-hoidolla näyttänyt olevan Dabigatran etexilate-valmisteen tehoa vähentävää vaikutusta.
Ranitidiini	Ranitidiinin annolla samanaikaisesti dabigatraanieteksilaatin kanssa ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dabigatraanin imeytymisen määrään.

Dabigatraanieteksilaatin ja dabigatraanin metaboliseen profiiliin liittyvät yhteisvaikutukset

Dabigatraanieteksilaatti ja dabigatraani eivät metaboloidu 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 tulemista Dabigatran etexilate-hoidon aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Dabigatran etexilate-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Dabigatran etexilate-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dabigatraanieteksilaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

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

Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 10 haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän mukaisin otsikoin ja esiintymistiheyksittäin seuraavalla tavalla: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 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 kudos	
Ihoverenvuoto	Melko harvinainen
Alopesia	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hemartroosi	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	
Urogenitaalinen verenvuoto, sisältäen verivirtsaisuuden	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Verenvuoto pistoskohdassa	Harvinainen
Verenvuoto katetrin kohdassa	Harvinainen
Verinen erite	Harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Traumaattinen verenvuoto	Melko harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen verenpurkauma	Melko harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen erite	Melko harvinainen
Haavaerite	Melko harvinainen
Leikkausviillon verenvuoto	Harvinainen
Leikkauksen jälkeinen anemia	Harvinainen
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	
Haavan erittäminen	Harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen dreenierite	Harvinainen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuotoreaktiot

Dabigatraanieteksilaatin farmakologisen vaikutustavan takia sen käyttöön voi liittyä piilevän tai ilmeisen verenvuodon riskin suurenemista missä tahansa kudoksessa tai elimessä. Merkit, oireet ja vaikeusaste (mukaan lukien kuolema) vaihtelevat verenvuodon sijainnista ja voimakkuudesta tai laajuudesta ja/tai anemian vaikeusasteesta riippuen. Kliinisissä tutkimuksissa limakalvoverenvuotoja (esim. maha-suolikanavan verenvuotoja tai urogenitaalisia verenvuotoja) todettiin useammin pitkäkestoisen dabigatraanieteksilaattihoidon kuin K-vitamiiniantagonistien käytön yhteydessä. Riittävän kliinisen seurannan lisäksi myös hemoglobiini-/hematokriittiarvon tarkistamisesta laboratoriokokein on siis hyötyä piilevien verenvuotojen havaitsemiseksi. Verenvuotoriski voi olla suurentunut tietyissä potilasryhmissä, esim. potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta

ja/tai jotka saavat samanaikaisesti hemostaasiin vaikuttavia hoitoja tai voimakkaita P-gp:n estäjiä (ks. kohta 4.4 Verenvuotoriski). Verenvuotokomplikaatioiden oireita voivat olla heikotus, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus, hengenahdistus ja selittämätön sokki.

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

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

Taulukko 11:Haittavaikutuksena verenvuodon saaneiden potilaiden osuus (%)

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

Agranulosytoosi ja neutropenia

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

Pediatriset potilaat

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

Yleisesti ottaen haittavaikutusprofiilin odotetaan olevan samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

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

Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 12 esitetään haittavaikutukset, joita todettiin laskimotromboembolioiden hoitoa ja uusiutumisen ehkäisyä koskevissa tutkimuksissa pediatrisilla potilailla. Ne on luokiteltu elinjärjestelmän mukaisin otsikoin ja esiintymistiheyksittäin seuraavalla tavalla: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 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 pediatrisilla potilailla**
Veri ja imukudos	
Anemia	Yleinen
Hemoglobiinin lasku	Melko harvinainen
Trombosytopenia	Yleinen
Hematokriitin lasku	Melko harvinainen
Neutropenia	Melko harvinainen
Agranulosytoosi	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen
Ihottuma	Yleinen
Kutina	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
Angioedeema	Tuntematon
Urtikaria	Yleinen
Keuhkoputkien supistuminen	Tuntematon
Hermosto	
Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen
Verisuonisto	
Verenpurkauma	Yleinen
Verenvuoto	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Nenäverenvuoto	Yleinen
Veriyskökset	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Maha-suolikanavan verenvuoto	Melko harvinainen
Vatsakipu	Melko harvinainen
Ripuli	Yleinen
Dyspepsia	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Peräsuoliverenvuoto	Melko harvinainen
Peräpukamaverenvuoto	Tuntematon
Maha-suolikanavan haavauma, sisältäen ruokatorven haavauman	Tuntematon
Ruokatorvi- ja mahatulehdus	Melko harvinainen
Ruokatorven refluksitauti	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Nielemishäiriö	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	
Poikkeava maksan toiminta/ Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Tuntematon

Kohonnut ALAT	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Yleinen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen 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 pediatrisille potilaille kaikkiaan 7 potilaalla (2,1 %) esiintyi merkittävä verenvuototapahtuma, 5 potilaalla (1,5 %) kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ja 75 potilaalla (22,9 %) pieni verenvuototapahtuma. Verenvuototapahtumien esiintymistiheys oli yleisesti suurempi vanhimmassa ikäryhmässä (12 – < 18 vuotta: 28,6 %) kuin nuoremmissa ikäryhmissä (vastasyntyneet – < 2 vuotta: 23,3 %; 2 – < 12 vuotta: 16,2 %). Merkittävät tai vakavat vuodot saattavat sijantipaikasta riippumatta johtaa vammautumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen lääkkeen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on tärkeää. Se mahdollistaa lääkkeen hyöty-riskisuhteen jatkuvan seurannan. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suositeltua suuremmat dabigatraanieteksilaattiannokset lisäävät potilaan verenvuodon vaaraa.

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Dabigatraanieteksilaatti on pienimolekyylinen aihiolääke, jolla ei ole lainkaan farmakologista vaikutusta. Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu dabigatraaniksi esteraasin katalysoimassa hydrolyysissa plasmassa ja maksassa. Dabigatraani on voimakas, kilpaileva, reversiibeli suora trombiinin estäjä ja pääasiallinen aktiivinen komponentti plasmassa.
Koska trombiini (seriiniproteaasi) mahdollistaa fibrinogeenin muuttumisen fibriiniksi hyytymiskaskadin aikana, sen estäminen estää trombien kehittymisen. Dabigatraani estää vapaata trombiinia, fibriinin sitoutunutta trombiinia ja trombiinin aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kalibroitu kvantitatiivinen laimennettu trombiiniaikatesti (dTT) antaa arvion plasman dabigatraanipitoisuudesta, jota voidaan verrata odotettuun dabigatraanipitoisuuteen plasmassa. Kun

kalibroidun dTT-testin antama plasman dabigatraanipitoisuus on määritysrajalla tai sen alapuolella, on harkittava lisäksi muita hyytymiskokeita, kuten TT-, ECT- tai APTT-testejä.

ECT-testillä voidaan mitata suoraan suorien trombiinin estäjien aktiivisuutta.

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

Yleisesti voidaan olettaa, että nämä antikoagulaation aktiivisuutta mittaavat testit voivat heijastaa dabigatraanin pitoisuuksia ja voivat auttaa arvioimaan verenvuotoriskiä. Dabigatraanin pitoisuuden tai koagulaatiomäärityksen kuten APTT:n 90 % fraktiilin ylittymisen jäännöspitoisuuksilla (APTT-testin raja-arvot, ks. kohta 4.4, taulukko 4) katsotaan viittaavan suurentuneeseen verenvuotoriskiin.

Laskimotromboembolian primaaripreventio ortopedisessa kirurgiassa

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

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

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

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

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

<u>Kliininen teho ja turvallisuus</u>

Etninen tausta

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

<u>Kliiniset kokeet laskimotromboembolian ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen</u>

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

kerran vuorokaudessa, kun verenvuodon tyrehtyminen oli varmistettu, tai 40 mg enoksapariinia leikkausta edeltävänä päivänä ja päivittäin sen jälkeen.
RE-MODEL-tutkimuksessa (polven tekonivelleikkaus) hoito kesti 6–10 päivää ja RE-NOVATEtutkimuksessa (lonkan tekonivelleikkaus) 28–35 päivää. Yhteensä 2 076 potilasta (polvi) ja 3 494 potilasta (lonkka) hoidettiin vastaavasti.

Kaikkien laskimotromboembolioiden (sisältää keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen tai distaalisen syvälaskimotukoksen) sekä kokonaiskuolleisuuden yhdistelmä oli molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma. Vakavien laskimotromboembolioiden (sisältää keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen syvälaskimotukoksen) sekä laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden yhdistelmä oli toissijainen päätetapahtuma, ja sen katsotaan olevan kliinisesti merkittävämpi.
Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että 220 mg ja 150 mg dabigatraanieteksilaattia eivät olleet tilastollisesti huonompia kuin enoksapariini kaikkien laskimotromboembolioiden ja kokonaiskuolleisuuden suhteen. Piste-estimaattia käytettäessä vakavien laskimotromboembolioiden ja laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden esiintyvyys 150 mg:n annoksella oli hieman huonompi kuin enoksapariinilla (taulukko 13). Paremmat tulokset saatiin 220 mg:n annoksella, jossa merkittävien laskimotromboembolioiden piste-estimaatti oli hieman parempi kuin enoksapariinilla (taulukko 13).

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

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

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

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

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

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

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

Tutkimus	**Dabigatraanieteksilaatti 220 mg**	**Dabigatraanieteksilaatti 150 mg**	**Enoksapariini 40 mg**
RE-NOVATE (lonkka)			
N	909	888	917
Ilmaantuvuus (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin	0,78	1,09	
95 % luottamusväli	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (polvi)			
N	506	527	511

Ilmaantuvuus (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riskisuhde verrattuna enoksapariiniin	0,73	1,08	
95 % luottamusväli	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

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

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

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

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

Kliiniset tutkimukset tromboembolian ehkäisyssä potilailla, joilla on sydämen tekoläppä

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

Pediatriset potilaat

Kliiniset kokeet laskimotromboembolian ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen

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

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisille potilaille

DIVERSITY-tutkimuksessa pyrittiin osoittamaan dabigatraanieteksilaattihoidon teho ja turvallisuus laskimotromboembolian hoidossa tavanomaiseen hoitoon verrattuna pediatrisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimus oli avoin, satunnaistettu, rinnakkaisryhmissä toteutettu vertailukelpoisuustutkimus (non-inferiority study). Tutkimukseen osallistuneet potilaat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko dabigatraanieteksilaattia 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, laskimotromboembolian uusiutumattomuus sekä se, että laskimotromboemboliaan ei liity kuolleisuutta. Poissulkukriteereihin kuuluivat aktiivinen meningiitti, enkefaliitti ja kallonsisäinen paise.

Tutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 267 potilasta. Tästä joukosta 176 potilasta sai 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:stä satunnaistetusta potilaasta yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman kriteerit (trombin täydellinen liukeneminen, laskimotromboembolian uusiutumattomuus sekä se, että laskimotromboemboliaan 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. Kolmen ikäryhmän mukaan tarkasteltuna ensisijaisen tehon päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden osuudet dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneista ja tavanomaista hoitoa saaneista olivat 13/22 (59,1 %) ja 7/13 (53,8 %) ikäryhmässä vastasyntyneet – < 2-vuotiaat, 21/43 (48,8 %) ja 12/21 (57,1 %) ikäryhmässä 2 – < 12-vuotiaat sekä 47/112 (42,0 %) ja 19/56 (33,9 %) ikäryhmässä 12 – < 18-vuotiaat.

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

Avoimessa yhden ryhmän prospektiivisessa kohorttitutkimuksessa, joka oli faasin III monikeskustutkimus (1160.108-tutkimus), arvioitiin dabigatraanieteksilaattihoidon turvallisuutta laskimotromboembolian uusiutumisen ehkäisyssä pediatrisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-

vuotiaisiin. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaita, jotka edelleen tarvitsivat antikoagulaatiohoitoa kliinisen riskitekijän esiintymisen vuoksi käytyään läpi vahvistetun laskimotromboembolian alkuvaiheen hoidon (vähintään 3 kuukauden ajan) tai suoritettuaan DIVERSITY-tutkimuksen loppuun. Kriteerit täyttäville potilaille annettiin iän ja painon mukaan mukautettuja annoksia dabigatraanieteksilaattia ikään sopivana lääkemuotona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraaliliuoksena) siihen asti, kunnes kliininen riskitekijä poistui, tai enintään 12 kuukauden ajan. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat laskimotromboembolian uusiutuminen, merkittävät ja pienet verenvuototapahtumat ja kuolleisuus (yleinen sekä verisuonitukoksiin tai tromboembolisiin tapahtumiin liittyvä) 6 ja 12 kuukauden kohdalla. Päätetapahtumat vahvisti riippumaton sokkoutettu vahvistustoimikunta.
Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 214 potilasta, joista 162 potilasta kuului ikäryhmään 1 (12 – < 18 vuotta), 43 potilasta ikäryhmään 2 (2 – < 12 vuotta) ja 9 potilasta ikäryhmään 3 (vastasyntynyt – < 2 vuotta). Hoitojakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu laskimotromboembolian uusiutuminen hoidon alkamista seuranneiden ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Vahvistettuja verenvuototapahtumia todettiin 48 potilaalla (22,5 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Suurin osa verenvuototapahtumista oli pieniä. Kolmella potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Kolmella potilaalla (1,4 %) todettiin vahvistettu kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Hoitojakson aikana ei esiintynyt kuolemantapauksia. Posttromboottinen oireyhtymä (PTS) ilmeni tai paheni hoitojakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaatti muuttuu nopeasti ja täydellisesti dabigatraaniksi, joka on aktiivinen muoto plasmassa. Aihiolääke dabigatraanieteksilaatin pilkkoutuminen esteraasin katalysoimassa hydrolyysissä aktiiviseksi komponentiksi dabigatraaniksi on pääasiallinen metaboliareaktio. Dabigatraanin absoluuttinen hyötyosuus Dabigatran etexilate-valmisteen suun kautta annon jälkeen oli noin 6,5 %. Terveille vapaaehtoisille suun kautta annetun Dabigatran etexilate-valmisteen jälkeen dabigatraanin farmakokineettiselle profiilille plasmassa on ominaista plasman dabigatraanipitoisuuksien nopea kasvu. C_{max} saavutetaan 0,5–2,0 tunnin sisällä annon jälkeen.

<u>Imeytyminen</u>

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

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

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Glomerulusten suodatusnopeus (kreatiniinipuhdistuma) (ml/min)	Geometrinen 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 prospektiivisessa, avoimessa ja satunnaistetussa farmakokineettisessä tutkimuksessa ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) ja jotka saivat dabigatraanieteksilaattia 75 mg kahdesti vuorokaudessa. Tällä hoidolla jäännöspitoisuuden

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

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

Iäkkäät potilaat

Erityiset farmakokineettiset faasin I tutkimukset iäkkäillä osoittivat 40–60 % lisäyksen AUC:ssa ja yli 25 % lisäyksen C_{max}:issa verrattuna nuoriin henkilöihin.
RE-LY-tutkimus vahvisti, että ikä vaikuttaa dabigatraanialtistukseen. 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla dabigatraanin jäännöspitoisuudet olivat noin 31 % suuremmat ja alle 65vuotiailla taas noin 22 % pienemmät kuin 65–75-vuotiailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

Ruumiinpaino

Dabigatraanin jäännöspitoisuudet olivat yli 100 kg painavilla aikuispotilailla noin 20 % pienemmät kuin 50–100 kg painavilla. Valtaosa potilaista (80,8 %) kuului ≥ 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 merkittäviä, etnisestä ryhmästä riippuvia eroja dabigatraanin farmakokinetiikassa eikä farmakodynamiikassa.

Pediatriset potilaat

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

Dabigatraanieteksilaattimesilaatin aktiivinen osa dabigatraani säilyy pitkään ympäristössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Viinihappo
Hydroksipropyylisellulloosa
Talkki
Hypromelloosi

Kapselin kuori

Kaliumkloridi
Karrageeni
Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Foliopakkaus

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus

OPA-Alu-PVC/Alu-läpipainopakkaus, joka sisältää 10, 30 tai 60 kovaa kapselia.

OPA-Alu-PVC/Alu rei'itetyt kerta-annosläpipainopakkaukset, joissa on 10 x 1, 30 x 1 ja 60 x 1 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1769/001
EU/1/23/1769/002
EU/1/23/1769/003
EU/1/23/1769/004
EU/1/23/1769/005
EU/1/23/1769/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 helmikuu 2024
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 110 mg dabigatraanieteksilaattia (mesilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Koko 1 (noin 19 mm), vaaleansininen läpinäkymätön kansi ja vaaleansininen läpinäkymätön runko, kova kapseli täynnä luonnonvalkoisia tai kellertäviä rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy alle 18-vuotiaille pediatrisille potilaille alkaen siitä, kun lapsi pystyy nielemään soseutettua ruokaa.

Iän mukaiset lääkemuodot, ks. kohta 4.2.

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Annostus</u>

Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatrisille potilaille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina. Lapselle tulee määrätä asianmukaisen lääkemuodon annostaulukossa mainittu, lapsen painoon ja ikään perustuva annos.
Markkinoilla on saatavilla muita ikään sopivia annosmuotoja alle 8-vuotiaiden lasten hoitoon:

- Muut lääkemuodot voivat olla sopivampia annettavaksi tälle väestöryhmälle, kuten päällystetyt rakeet, joita voidaan käyttää alle 12-vuotiaille lapsille heti, kun lapsi pystyy nielemään pehmeää ruokaa.
- Muita lääkemuotoja, kuten jauhe ja liuotin oraaliliuosta varten, tulee käyttää vain alle 1-vuotiaille lapsille.

Laskimotromboembolian primaaripreventio ortopedisessa kirurgiassa

Suositellut dabigatraanieteksilaattiannokset ja hoidon kesto laskimotromboembolian primaaripreventiossa ortopedisessa kirurgiassa on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Annossuositukset ja hoidon kesto laskimotromboembolian primaaripreventiossa ortopedisessa kirurgiassa

<table>
<tr><th></th><th>Hoidon aloitus leikkauspäivänä 1-4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä</th><th>Ylläpitohoidon aloitus, ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä</th><th>Ylläpitohoidon kesto</th></tr>
<tr><td>Elektiivisen polven tekonivelleikkauksen jälkeen</td><td rowspan="2">yksi 110 mg:n dabigatraanieteksilaattikapseli</td><td rowspan="2">220 mg dabigatraanieteksilaattia eli kaksi 110 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa</td><td>10 vrk</td></tr>
<tr><td>Elektiivisen lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen</td><td>28–35 vrk</td></tr>
<tr><td><u>Annoksen pienentämistä suositellaan</u></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Potilaat, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min)</td><td rowspan="3">yksi 75 mg:n dabigatraanieteksilaattikapseli</td><td rowspan="3">150 mg dabigatraanieteksilaattia eli kaksi 75 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa</td><td rowspan="3">10 vrk (polven tekonivelleikkaus) tai 28–35 vrk (lonkan tekonivelleikkaus)</td></tr>
<tr><td>Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia*, amiodaronia tai kinidiiniä</td></tr>
<tr><td>75-vuotiaat tai sitä vanhemmat potilaat</td></tr>
</table>

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

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

Munuaisten toiminnan arviointi ennen dabigatraanieteksilaattihoidon aloittamista ja sen aikana:

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

- Munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma ennen dabigatraanieteksilaattihoidon aloittamista, jotta vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) voidaan jättää hoidon ulkopuolelle (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

- Munuaisten toiminta pitää myös arvioida, kun epäillään että munuaisten toiminta voi heiketä hoidon aikana (kuten hypovolemia, kuivuminen, ja jos käytössä on samanaikaisesti tiettyjä lääkevalmisteita).

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

Unohtunut annos

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

Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin:

Parenteraalinen antikoagulaatiohoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisestä dabigatraanieteksilaattiannoksesta on kulunut 24 tuntia (ks. kohta 4.5).

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

<u>Erityisryhmät</u>

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Iäkkäät

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

Paino

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

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

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille) Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito ja SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisy aikuisille (SLT/KE)

Suositellut dabigatraanieteksilaattiannokset käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille, SLT ja KE on esitetty taulukossa 2.

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

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

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

Jos dabigatraanieteksilaattihoitoon liittyy siedettävyysongelmia, potilasta on neuvottava ottamaan heti yhteys hoitavaan lääkäriin, jotta eteisvärinään liittyvien aivohalvausten ja systeemisten embolioiden ehkäisyyn tai SLT/KE:n hoitoon voitaisiin aloittaa jokin sopivampi vaihtoehtoinen hoito.

Munuaisten toiminnan arviointi ennen dabigatraanieteksilaattihoidon aloittamista ja sen aikana:

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

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

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

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

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

Hoidon kesto

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

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

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

Unohtunut annos

Unohtunut dabigatraanieteksilaattiannos voidaan ottaa, jos seuraavaan annokseen on vielä vähintään 6 tuntia. Jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia, unohtunut annos on jätettävä väliin. Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

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

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

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoitoon:
K-vitamiiniantagonistihoidon aloittaminen tulee mukauttaa kreatiniinipuhdistumaan seuraavasti:

- Kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 ml/min, K-vitamiiniantagonisti aloitetaan 3 päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista
- Kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml, < 50 ml/min, K-vitamiiniantagonisti aloitetaan 2 päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista

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

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

Rytminsiirto (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille)

Dabigatraanieteksilaattihoitoa voidaan jatkaa rytminsiirron aikana.

Katetriablaatio eteisvärinään (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille)

Tietoja ei ole saatavilla dabigatraanieteksilaattihoidosta annoksella 110 mg kahdesti vuorokaudessa.

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

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

<u>Erityisryhmät</u>

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen tälle potilasryhmälle, ks. taulukko 2 yllä.

Potilaat, joilla on verenvuotoriski

Suurentuneen verenvuotoriskin potilaat (ks. kohdat 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2) tarvitsevat tarkkaa kliinistä seurantaa (verenvuodon tai anemian merkkien varalta). Annosta muutetaan lääkärin harkinnan mukaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. taulukko 2 yllä). Hyytymistutkimukset (ks. kohta 4.4) saattavat auttaa tunnistamaan potilaat, joilla verenvuotoriski on suurentunut liiallisen dabigatraanialtistuksen vuoksi. Jos dabigatraanialtistuksen havaitaan olevan liiallista suuren vuotoriskin potilaalla, pienennetty annossuositus on 220 mg eli yksi 110 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa. Jos kliinisesti merkittävää verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä.

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Paino

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

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

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisille potilaille

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

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

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

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

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

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

Kerta-annokset, jotka vaativat useampien kapselien yhdistelmiä:

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

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

220 mg: kaksi 110 mg:n kapselia

185 mg: yksi 75 mg:n kapseli ja yksi 110 mg:n kapseli

150 mg: yksi 150 mg:n kapseli tai
kaksi 75 mg:n kapselia

Munuaisten toiminnan arviointi ennen hoidon aloittamista ja sen aikana

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

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

Potilaita, joiden eGFR-arvo on ≥ 50 ml/min/1,73 m^2, pitää hoitaa taulukon 4 mukaisilla annoksilla.

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

Hoidon kesto

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

Unohtunut annos

Unohtunut dabigatraanieteksilaattiannos voidaan ottaa, jos seuraavaan annokseen on vielä vähintään 6 tuntia. Jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia, unohtunut annos on jätettävä väliin.
Yksittäisen unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei koskaan saa ottaa kaksinkertaista annosta.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

Dabigatraanieteksilaattihoitoa ei pidä lopettaa ilman lääkärin määräystä. Potilaita tai heitä hoitavia henkilöitä on kehotettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos potilaalle kehittyy mahasuolikanavan oireita, kuten dyspepsiaa (ks. kohta 4.8).

Hoidon vaihtaminen

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

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

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoitoon:
Potilaiden tulee aloittaa K-vitamiiniantagonistihoito 3 päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista.
Koska dabigatraanieteksilaatti voi vaikuttaa INR-arvoon, INR-testaus kuvastaa Kvitamiiniantagonistin vaikutusta parhaiten vasta, kun dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamisesta on kulunut vähintään kaksi päivää. Siihen asti INR-arvoja pitää tulkita varoen.

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

Antotapa

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta.
Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Kapselit pitää niellä kokonaisena vesilasillisen kera, jotta niiden kulkeutuminen mahaan helpottuu.
Potilaita pitää neuvoa, että kapselia ei saa avata, koska avaaminen voi lisätä verenvuotoriskiä (ks. kohdat 5.2 ja 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) aikuispotilailla
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m^2 pediatrisilla potilailla
- Jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riskitekijänä. Niitä voivat olla nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuiset kasvaimet, joihin liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo- tai selkäydinvamma, äskettäinen aivo-,

selkäydin- tai silmäleikkaus, äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto, todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat, valtimo-laskimoepämuodostumat, vaskulaariset valtimonpullistumat tai vakavat selkärangan- tai aivojensisäiset vaskulaariset poikkeamat
- Minkä tahansa antikoagulantin samanaikainen käyttö, esimerkiksi fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini (enoksapariini, daltepariini jne.), hepariinijohdannaiset (fondaparinuuksi jne.), suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne.), paitsi erityistilanteissa. Näitä tilanteita ovat antikoagulaatiohoidon vaihtaminen (ks. kohta 4.2), fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri tai fraktioimattoman hepariinin anto eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohta 4.5)
- Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavilla voimakkailla P-gp:n estäjillä: systeeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli, dronedaroni ja glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksinen yhdistelmä (ks. kohta 4.5)
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä (ks. kohta 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa dabigatraanieteksilaatin käytön yhteydessä esiintyi enemmän merkittäviä ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Riski oli suurentunut iäkkäillä (≥ 75-vuotiailla) potilailla annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Muita riskitekijöitä (ks. myös taulukko 5) olivat samanaikainen trombosyyttien aggregaatiota estävien lääkkeiden kuten klopidogreelin ja asetyylisalisyylihapon (ASA) tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö sekä esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti.

Riskitekijät

Taulukossa 5 on yhteenveto tekijöistä, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

Taulukko 5: Tekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

	Riskitekijät
Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	Ikä ≥ 75 vuotta

Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	<u>Merkittävät tekijät:</u> • Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta • aikuispotilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) • Voimakkaat P-gp:n estäjät (ks. kohdat 4.3 ja 4.5) • Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori, ks. kohta 4.5) <u>Toissijaiset tekijät:</u> • Pieni ruumiinpaino (< 50 kg) aikuispotilailla
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)	• ASA ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli • Tulehduskipulääkkeet • SSRI-lääkkeet tai SNRI-lääkkeet • Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	• Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt • Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma • Bakteeriendokardiitti • Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti

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

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

Varotoimet ja verenvuotoriskin hallinta

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta, ks. myös kohta 4.9.

Hyöty-riskiarviointi

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

Pediatrisista 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 dabigatraanieteksilaattia tulee antaa vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin hoitoon liittyvät verenvuotoriskit.

Tarkka kliininen seuranta

Tarkkaa seurantaa verenvuodon tai anemian merkkien varalta suositellaan koko hoitojakson ajan, erityisesti jos potilaalla on useampia riskitekijöitä (ks. taulukko 5 yllä). Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun dabigatraanieteksilaattia annetaan samanaikaisesti verapamiilin, amiodaronin,

kinidiinin tai klaritromysiinin (P-gp:n estäjiä) kanssa, erityisesti verenvuodon esiintyessä ja etenkin potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.5).
Tarkkaa seurantaa verenvuodon merkkien varalta suositellaan, jos potilas saa samanaikaisesti NSAIDlääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

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

Protonipumpun estäjien käyttö

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

Hyytymisarvojen laboratoriomääritykset

Vaikka tämä lääkevalmiste ei yleensä vaadi rutiininomaista antikoagulaatiohoidon seurantaa, dabigatraanihoidon 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 dabigatraanieteksilaattia käyttävillä potilailla ja vääriä positiivisia INR-arvojen kohoamisia on raportoitu. Siksi INR-testejä ei pidä tehdä.

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

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

Testi (jäännöspitoisuus)	**Käyttöaihe**	
	Laskimotromboembolian primaaripreventio ortopedisessa kirurgiassa	**Aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille ja SLT/KE**
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	Ei tietoa	> 3
APTT [x-kertainen normaaliarvon ylärajaan verrattuna]	> 1,3	> 2
INR	Ei pidä käyttää	Ei pidä käyttää

<u>Fibrinolyyttisten lääkevalmisteiden käyttö akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa</u>

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

Leikkaukset ja toimenpiteet

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

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

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

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

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

Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

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

Elektiiviset leikkaukset

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

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

Taulukko 7: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilaille

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

			(> 48 tuntia)

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

Taulukko 8: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä pediatrisilla potilailla

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

Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/lumbaalipunktio

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

Spinaali- tai epiduraalihematooman 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 epiduraalihematooman neurologisten merkkien ja oireiden varalta.

Postoperatiivinen vaihe

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

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on verenvuodon tai liiallisen altistuksen riski. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. myös taulukko 5 ja kohdat 4.4 ja 5.1).

<u>Potilaat, joilla on korkea leikkauskuolleisuusriski ja sisäisiä riskitekijöitä tromboembolisille tapahtumille</u>

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

<u>Lonkkamurtumaleikkaus</u>

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

<u>Maksan vajaatoiminta</u>

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

Yhteisvaikutukset P-gp:n indusoijien kanssa

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

Potilaat, joilla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

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

Sydäninfarkti

Faasin III RELY-tutkimuksessa (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille, ks. kohta 5.1) sydäninfarktien kokonaisilmaantuvuus oli ryhmässä dabigatraanieteksilaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa 0,82 %, ryhmässä dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa 0,81 % ja varfariiniryhmässä 0,64 %/vuosi. Suhteellinen riski oli dabigatraaniryhmissä 29 % ja 27 % suurempi kuin varfariiniryhmässä. Hoitomuodosta riippumatta sydäninfarktin absoluuttinen riski oli suurin seuraavissa alaryhmissä (suhteellinen riski oli samaa luokkaa): aiempi sydäninfarkti, ikä ≥ 65 vuotta ja joko diabetes tai sepelvaltimotauti, LVEF < 40 % ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Suurempi sydäninfarktin riski todettiin myös potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti ASAa ja klopidogreeliä tai pelkkää klopidogreeliä.

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Transportteriyhteisvaikutukset

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

Ellei muuta erikseen mainita, huolellinen kliininen seuranta (verenvuodon tai anemian merkkien varalta) on tarpeen, kun dabigatraania käytetään samanaikaisesti voimakkaiden P-gp:n estäjien kanssa.

Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen joidenkin P-gp:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

Taulukko 9: Transportteriyhteisvaikutukset

P-gp:n estäjät	
Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)	
Ketokonatsoli	Ketokonatsoli suurensi dabigatraanin $AUC_{0-\infty}$-arvon 2,38-kertaiseksi ja C_{max}-arvon 2,35-kertaiseksi suun kautta otetun 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 2,53-kertaiseksi ja 2,49-kertaiseksi toistuvan, kerran vuorokaudessa otetun 400 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen.
Dronedaroni	Kun dabigatraanieteksilaattia ja dronedaronia annettiin samanaikaisesti, dabigatraanin $AUC_{0-\infty}$-arvo kasvoi noin 2,4-kertaiseksi ja C_{max}-arvo noin 2,3-kertaiseksi toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 400 mg:n dronedaroniannoksen jälkeen ja vastaavasti noin 2,1-kertaiseksi ja 1,9-kertaiseksi 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen.
Itrakonatsoli, siklosporiini	*In vitro* -tulosten perusteella voidaan odottaa samanlaisia vaikutuksia kuin ketokonatsolilla.
Glekapreviiri / pibrentasviiri	Dabigatraanieteksilaatin ja P-gp:n estäjien glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksisen yhdistelmän samanaikaisen käytön on osoitettu lisäävän dabigatraanialtistusta, ja se voi suurentaa verenvuotoriskiä.
Samanaikaista käyttöä ei suositella	
Takrolimuusi	Takrolimuusin P-gp:tä estävä vaikutus *in vitro* on todettu olevan samantasoinen kuin itrakonatsolin ja siklosporiinin. Dabigatraanieteksilaattia ei ole kliinisesti tutkittu yhdessä takrolimuusin kanssa. Rajoitetut kliiniset tiedot käytöstä toisen P-gp:n substraatin (everolimuusin) kanssa kuitenkin viittaavat siihen, että takrolimuusin P-gp:n esto on heikompaa kuin mitä on havaittu voimakkaammilla P-gp:n estäjillä.
Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)	
Verapamiili	Kun dabigatraanieteksilaattia (150 mg) annettiin yhdessä suun kautta otettavan verapamiilin kanssa, dabigatraanin C_{max} ja AUC kasvoivat, mutta muutoksen suuruus vaihteli verapamiilin annostelun ajankohdasta sekä verapamiilin antomuodosta riippuen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Suurin dabigatraanialtistuksen kasvu havaittiin annettaessa ensimmäinen annos välittömästi vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia tunti ennen dabigatraanieteksilaatin ottoa (C_{max} kasvoi noin 2,8-kertaiseksi ja AUC noin 2,5-kertaiseksi). Vaikutus väheni asteittain annettaessa hitaasti vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia (C_{max} kasvoi noin 1,9-kertaiseksi ja AUC noin 1,7-kertaiseksi) tai annettaessa useampia annoksia verapamiilia (C_{max} kasvoi noin 1,6-kertaiseksi ja AUC noin 1,5-kertaiseksi).
Amiodaroni	Kun dabigatraanieteksilaattia annettiin samanaikaisesti amiodaronin kanssa (600 mg:n kerta-annos suun kautta), amiodaronin ja sen aktiivisen metaboliitin desetyyliamiodaronin imeytymisen määrä ja nopeus pysyivät pääosin muuttumattomina. Dabigatraanin AUC kasvoi noin 1,6-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,5-kertaiseksi. Amiodaronin pitkä puoliintumisaika huomioon ottaen yhteisvaikutuksen mahdollisuus saattaa kestää viikkoja amiodaronin lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kinidiini	Kinidiiniä annettiin 200 mg:n annos joka toinen tunti aina 1 000 mg:n kokonaisannokseen saakka. Dabigatraanieteksilaattia annettiin kahdesti vuorokaudessa kolmena peräkkäisenä päivänä, kolmantena päivänä joko kinidiinin kanssa tai ilman. Dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi keskimäärin 1,53-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,56-kertaiseksi kun kinidiiniä annettiin samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Klaritromysiini	Kun klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin yhdessä dabigatraanieteksilaatin kanssa terveille vapaaehtoisille, AUC kasvoi noin 1,19-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,15-kertaiseksi.
Tikagrelori	Kun kerta-annos 75 mg dabigatraanieteksilaattia annettiin samanaikaisesti 180 mg:n suuruisen tikagrelorin latausannoksen kanssa, dabigatraanin AUC kasvoi 1,73-kertaiseksi ja C_{max} 1,95-kertaiseksi. Toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 90 mg:n tikagreloriannoksen jälkeen dabigatraanialtistus kasvoi C_{max}-arvon osalta 1,56-kertaiseksi ja AUC:n osalta 1,46-kertaiseksi. Annettaessa samanaikaisesti tikagrelorin 180 mg:n latausannos ja 110 mg dabigatraanieteksilaattia, vakaan tilan dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi 1,49-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,65-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon. Kun tikagrelorin 180 mg:n latausannos annettiin 2 tuntia 110 mg dabigatraanieteksilaatin jälkeen, vakaan tilan dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi vain 1,27-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ vain 1,23-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon. Tätä porrastettua antoa suositellaan, kun tikagrelorihoito aloitetaan latausannoksella. Annettaessa samanaikaisesti 90 mg tikagreloria kahdesti vuorokaudessa (ylläpitoannos) ja 110 mg dabigatraanieteksilaattia, vakioitu dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi 1,26-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,29-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon.
Posakonatsoli	Myös posakonatsoli estää P-gp:tä jossain määrin, mutta sitä ei ole kliinisesti tutkittu. Dabigatraanieteksilaatin ja posakonatsolin yhtäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
<u>P-gp:n indusoijat</u>	
Samanaikaista käyttöä tulee välttää	
Esim. rifampisiini, mäkikuisma (Hypericum perforatum), karbamatsepiini tai fenytoiini	Samanaikainen käyttö todennäköisesti pienentää dabigatraanipitoisuuksia. Koeolosuhteissa annetun indusoijan rifampisiinin anto etukäteen 600 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan alensi dabigatraanin huippupitoisuutta 65,5 % ja kokonaisaltistusta 67 %. Indusoiva vaikutus väheni ja dabigatraanialtistus oli lähellä refererenssiä seitsemäntenä päivänä rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen. Hyötyosuuden kasvua ei enää havaittu seuraavan 7 päivän aikana.
<u>Proteaasinestäjät, kuten ritonaviiri</u>	
Samanaikaista käyttöä ei suositella	
Esim. ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaasinestäjien kanssa	Nämä vaikuttavat P-gp:n toimintaan (joko inhiboivat tai indusoivat). Niitä ei ole tutkittu ja siksi niiden samanaikaista käyttöä dabigatraanieteksilaatin kanssa ei suositella.
<u>P-gp:n substraatti</u>	

Digoksiini	Annettaessa dabigatraanieteksilaattia samanaikaisesti digoksiinin kanssa tutkimuksessa, jossa oli mukana 24 tervettä henkilöä, ei havaittu muutoksia digoksiinialtistuksessa eikä kliinisesti merkittäviä muutoksia dabigatraanialtistuksessa.

Antikoagulantit ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet

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

Faasin III RE-LY-tutkimuksesta (ks. kohta 5.1) saatu tieto osoitti, että samanaikainen muun oraalisen tai parenteraalisen antikoagulantin käyttö lisää merkittävien verenvuotojen määrää sekä dabigatraanieteksilaatilla että varfariinilla noin 2,5-kertaiseksi, useimmiten tilanteissa, joissa antikoagulantti vaihdetaan toiseen (ks. kohta 4.3). Sen lisäksi verihiutaleiden toimintaan vaikuttavien valmisteiden kuten ASAn tai klopidogreelin samanaikainen käyttö noin kaksinkertaisti merkittävien verenvuotojen määrän sekä dabigatraanieteksilaatilla että varfariinilla (ks. kohta 4.4).

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

Taulukko 10: Yhteisvaikutukset antikoagulanttien ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Tulehduskipulääkkeet	On osoitettu, että lyhytaikaiseen kivunlievitykseen käytettävä NSAID-hoito yhdessä dabigatraanieteksilaatin kanssa ei lisää verenvuotoriskiä. RE-LYtutkimuksessa pitkäaikainen NSAID-hoito lisäsi verenvuotoriskiä noin 50 % sekä dabigatraanieteksilaatin että varfariinin käytön yhteydessä.
Klopidogreeli	Nuorilla terveillä vapaaehtoisilla miehillä dabigatraanieteksilaatin 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 suurenivat noin 30–40 % (ks. kohta 4.4).
ASA	ASAn ja kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 150 mg:n dabigatraanieteksilaatin 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 dabigatraanieteksilaatin kanssa ei ole erityisesti tutkittu. Kun 3 päivän enoksapariinihoidosta (40 mg kerran vuorokaudessa ihon alle) siirryttiin dabigatraaniin, dabigatraanialtistus oli 24 tunnin kuluttua viimeisestä enoksapariiniannoksesta hieman pienempi kuin pelkän dabigatraanieteksilaatin annon jälkeen (220 mg:n kerta-annos). Hyytymistekijä Xa:han/IIa:han kohdistuvan vaikutuksen havaittiin olevan voimakkaampi silloin, kun dabigatraanieteksilaatti annettiin edeltävän enoksapariinihoidon jälkeen, kuin pelkkää dabigatraanieteksilaattihoitoa käytettäessä. Tämän katsotaan johtuvan enoksapariinihoidon vaikutuksen jatkumisesta hoidon päätyttyäkin, eikä sitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Edeltävä enoksapariinihoito ei muuttanut merkitsevästi muiden dabigatraaniin liittyvien hyytymistutkimusten tuloksia.

Muut yhteisvaikutukset

Taulukko 11:Muut yhteisvaikutukset

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)	
SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet	RE-LY-tutkimuksessa SSRI-lääkkeet ja SNRI-lääkkeet lisäsivät verenvuotoriskiä kaikissa hoitoryhmissä.
Mahalaukun pH-arvoon vaikuttavat lääkkeet	
Pantopratsoli	Kun Dabigatran etexilate-valmistetta annettiin samanaikaisesti pantopratsolin kanssa, dabigatraanin AUC:n havaittiin pienenevän noin 30 %. Pantopratsolia ja muita protonipumpun estäjiä (PPI) annettiin samanaikaisesti Dabigatran etexilate-valmisteen kanssa kliinisissä tutkimuksissa, eikä samanaikaisella PPI-hoidolla näyttänyt olevan Dabigatran etexilate-valmisteen tehoa vähentävää vaikutusta.
Ranitidiini	Ranitidiinin annolla samanaikaisesti dabigatraanieteksilaatin kanssa ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dabigatraanin imeytymisen määrään.

Dabigatraanieteksilaatin ja dabigatraanin metaboliseen profiiliin liittyvät yhteisvaikutukset

Dabigatraanieteksilaatti ja dabigatraani eivät metaboloidu 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 tulemista Dabigatran etexilate-hoidon aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Dabigatran etexilate-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa

ihmisille ei tunneta. Dabigatran etexilate-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dabigatraanieteksilaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

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

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

Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 12 esitetään haittavaikutukset, joita todettiin tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen käyttöaiheissa laskimotromboembolian primaaripreventio lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen, aivohalvausten ja systeemisten embolioiden ehkäisy eteisvärinäpotilailla, SLT:n/KE:n hoito ja SLT:n/KE:n ehkäisy. Ne on luokiteltu elinjärjestelmän mukaisin otsikoin ja esiintymistiheyksittäin seuraavalla tavalla: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 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 primaaripreventio lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen**	**Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy eteisvärinäpotilaille**	**SLT/KE:n hoito ja ehkäisy**
Veri ja imukudos			
Anemia	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Hemoglobiinin lasku	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Trombosytopenia	Harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen
Hematokriitin lasku	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Neutropenia	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Agranulosytoosi	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ihottuma	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kutina	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Angioedeema	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Urtikaria	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Keuhkoputkien supistuminen	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Hermosto			
Kallonsisäinen verenvuoto	Harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen
Verisuonisto			
Verenpurkauma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Verenvuoto	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Haavaverenvuoto	Melko harvinainen	-	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Nenäverenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Veriyskökset	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö			
Maha-suolikanavan verenvuoto	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen

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

Traumaattinen verenvuoto	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
Leikkausviillon verenvuoto	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen verenpurkauma	Melko harvinainen	-	-
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen	-	
Leikkauksen jälkeinen anemia	Harvinainen	-	-
Toimenpiteen jälkeinen erite	Melko harvinainen	-	-
Haavaerite	Melko harvinainen	-	-
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet			
Haavan erittäminen	Harvinainen	-	-
Toimenpiteen jälkeinen dreenierite	Harvinainen	-	-

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuotoreaktiot

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

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

Laskimotromboembolian primaaripreventio ortopedisessa kirurgiassa

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

Taulukko 13:Haittavaikutuksena verenvuodon saaneiden potilaiden osuus (%)

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

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

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

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

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

Henkeä uhkaavan ja kallonsisäisen verenvuodon riski oli ryhmiin dabigatraanieteksilaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla henkilöillä merkitsevästi pienempi kuin varfariiniryhmässä [$p < 0,05$]. Myös kokonaisverenvuotomäärät olivat tilastollisesti merkitsevästi pienemmät molemmissa dabigatraanieteksilaattiryhmissä. Merkittävien verenvuotojen riski oli ryhmään dabigatraanieteksilaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla merkitsevästi pienempi kuin varfariiniryhmässä (riskisuhde 0,81 [$p = 0,0027$]). Merkittävien ruoansulatuskanavan verenvuotojen riski oli ryhmään dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla merkitsevästi suurempi kuin varfariiniryhmässä (riskisuhde 1,48 [$p = 0,0005$]). Vaikutus todettiin pääasiassa 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Dabigatraanin kliininen hyöty aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä ja kallonsisäisen verenvuodon riskin pienenemisessä varfariiniin verrattuna säilyy eri alaryhmissä (esim. munuaisten vajaatoiminta, ikä, samanaikainen hoito esim. verihiutaleiden tai P-gp:n toimintaa estävillä lääkevalmisteilla). Merkittävän verenvuodon riski suurenee tietyissä potilasryhmissä antikoagulaatiohoidon aikana. Dabigatraaniin liittyvä verenvuotoriskin suureneminen johtuu ruoansulatuskanavan verenvuodoista, jotka ilmenevät tyypillisesti ensimmäisten 3– 6 dabigatraanieteksilaattihoitokuukauden aikana.

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

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

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

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	**Varfariini**	**Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)**
Turvallisuusanalyysiin otetut potilaat	2 456	2 462	
Merkittävät verenvuototapahtumat	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Kallonsisäiset verenvuodot	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Merkittävät mahasuolikanavan verenvuodot	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Henkeä uhkaavat verenvuodot	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Merkittävät verenvuototapahtumat/kliinisesti merkittävät verenvuodot	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Mikä tahansa verenvuoto	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Mikä tahansa mahasuolikanavan verenvuoto	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

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

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

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

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Varfariini	Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)
Hoitoa saaneet potilaat	1 430	1 426	
Merkittävät verenvuototapahtumat	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Kallonsisäiset verenvuodot	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Ei laskettavissa*
Merkittävät mahasuolikanavan verenvuodot	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Ei laskettavissa*
Henkeä uhkaavat verenvuodot	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Ei laskettavissa*
Merkittävät verenvuototapahtumat/kliinisesti merkittävät verenvuodot	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Mikä tahansa verenvuoto	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Mikä tahansa mahasuolikanavan verenvuoto	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

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

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

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

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lumelääke	Riskisuhde lumelääkkeeseen verrattuna (95 % luottamusväli)
Hoitoa saaneet potilaat	684	659	
Merkittävät verenvuototapahtumat	2 (0,3 %)	0	Ei laskettavissa*
Kallonsisäiset verenvuodot	0	0	Ei laskettavissa*
Merkittävät mahasuolikanavan verenvuodot	2 (0,3 %)	0	Ei laskettavissa*
Henkeä uhkaavat verenvuodot	0	0	Ei laskettavissa*
Merkittävät verenvuototapahtumat/kliinisesti merkittävät verenvuodot	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)

Mikä tahansa verenvuoto	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Mikä tahansa mahasuolikanavan verenvuoto	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

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

Agranulosytoosi ja neutropenia

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

Pediatriset potilaat

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

Yleisesti ottaen haittavaikutusprofiilin odotetaan olevan samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

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

Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 18 esitetään haittavaikutukset, joita todettiin laskimotromboembolioiden hoitoa ja uusiutumisen ehkäisyä koskevissa tutkimuksissa pediatrisilla potilailla. Ne on luokiteltu elinjärjestelmän mukaisin otsikoin ja esiintymistiheyksittäin seuraavalla tavalla: hyvin yleinen (≥1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 18:Haittavaikutukset

	Esiintymistiheys
Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	**Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisilla potilailla**
Veri ja imukudos	
Anemia	Yleinen
Hemoglobiinin lasku	Melko harvinainen
Trombosytopenia	Yleinen
Hematokriitin lasku	Melko harvinainen
Neutropenia	Melko harvinainen
Agranulosytoosi	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen
Ihottuma	Yleinen
Kutina	Melko harvinainen

Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
Angioedeema	Tuntematon
Urtikaria	Yleinen
Keuhkoputkien supistuminen	Tuntematon
Hermosto	
Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen
Verisuonisto	
Verenpurkauma	Yleinen
Verenvuoto	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Nenäverenvuoto	Yleinen
Veriyskökset	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Maha-suolikanavan verenvuoto	Melko harvinainen
Vatsakipu	Melko harvinainen
Ripuli	Yleinen
Dyspepsia	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Peräsuoliverenvuoto	Melko harvinainen
Peräpukamaverenvuoto	Tuntematon
Maha-suolikanavan haavauma, sisältäen ruokatorven haavauman	Tuntematon
Ruokatorvi- ja mahatulehdus	Melko harvinainen
Ruokatorven refluksitauti	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Nielemishäiriö	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	
Poikkeava maksan toiminta/ Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Tuntematon
Kohonnut ALAT	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Yleinen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen 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 pediatrisille potilaille kaikkiaan 7 potilaalla (2,1 %) esiintyi merkittävä verenvuototapahtuma, 5 potilaalla (1,5 %) kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ja 75 potilaalla (22,9 %) pieni verenvuototapahtuma. Verenvuototapahtumien esiintymistiheys oli yleisesti suurempi vanhimmassa ikäryhmässä (12 – < 18 vuotta: 28,6 %) kuin nuoremmissa ikäryhmissä (vastasyntyneet – < 2 vuotta: 23,3 %; 2 – < 12 vuotta: 16,2 %). Merkittävät tai vakavat vuodot saattavat sijantipaikasta riippumatta johtaa vammautumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen lääkkeen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on tärkeää. Se mahdollistaa lääkkeen hyöty-riskisuhteen jatkuvan seurannan. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suositeltua suuremmat dabigatraanieteksilaattiannokset lisäävät potilaan verenvuodon vaaraa.

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

Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia dabigatraanieteksilaattihoidon 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 dabigatraanieteksilaattihoito keskeytettävä ja verenvuodon lähde selvitettävä. Kliinisestä tilanteesta riippuen sopiva tukihoito, kuten kirurginen hemostaasi tai veritilavuuden korjaaminen, tulee toteuttaa lääkkeen määränneen lääkärin harkinnan mukaan. Aikuispotilaille tilanteissa, joissa dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti, on käytettävissä sen farmakodynaamisia vaikutuksia antagonisoiva spesifinen vastalääke (idarusitsumabi). Idarusitsumabin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.4).

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Dabigatraanieteksilaatti on pienimolekyylinen aihiolääke, jolla ei ole lainkaan farmakologista vaikutusta. Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu dabigatraaniksi esteraasin katalysoimassa hydrolyysissa plasmassa ja maksassa. Dabigatraani on voimakas, kilpaileva, reversiibeli suora trombiinin estäjä ja pääasiallinen aktiivinen komponentti plasmassa. Koska trombiini (seriiniproteaasi) mahdollistaa fibrinogeenin muuttumisen fibriiniksi hyytymiskaskadin aikana, sen estäminen estää trombien kehittymisen. Dabigatraani estää vapaata trombiinia, fibriinin sitoutunutta trombiinia ja trombiinin aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

ECT-testillä voidaan mitata suoraan suorien trombiinin estäjien aktiivisuutta.

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

Yleisesti voidaan olettaa, että nämä antikoagulaation aktiivisuutta mittaavat testit voivat heijastaa dabigatraanin pitoisuuksia ja voivat auttaa arvioimaan verenvuotoriskiä. Dabigatraanin pitoisuuden tai koagulaatiomäärityksen kuten APTT:n 90 % fraktiilin ylittymisen jäännöspitoisuuksilla (APTT-testin raja-arvot, ks. kohta 4.4, taulukko 6) katsotaan viittaavan suurentuneeseen verenvuotoriskiin.

Laskimotromboembolian primaaripreventio ortopedisessa kirurgiassa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Potilailla, jotka saivat 150 mg dabigatraanieteksilaattia kahdesti vuorokaudessa SLT:n ja KE:n hoitoon, 10–16 tunnin kuluttua annoksesta mitattu dabigatraanin jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo oli 59,7 ng/ml annosteluvälin lopussa eli 12 tunnin kuluttua dabigatraanin 150 mg:n iltaannoksesta. Vaihteluväli oli 38,6–94,5 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin vaihteluväli). Kun 150 mg dabigatraanieteksilaattia annettiin kahdesti vuorokaudessa SLT:n ja KE:n hoitoon,

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Etninen tausta

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

Kliiniset kokeet laskimotromboembolian ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen

Kahdessa laajassa satunnaistetussa, rinnakkaisryhmällisessä annoksen määrittämiseksi tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa potilaat, joille tehtiin elektiivinen merkittävä ortopedinen leikkaus (toisessa polven tekonivelleikkaus ja toisessa lonkan tekonivelleikkaus) saivat 75 mg tai 110 mg dabigatraanieteksilaattia 1–4 tunnin kuluessa leikkauksesta, ja tämän jälkeen 150 mg tai 220 mg kerran vuorokaudessa, kun verenvuodon tyrehtyminen oli varmistettu, tai 40 mg enoksapariinia leikkausta edeltävänä päivänä ja päivittäin sen jälkeen. RE-MODEL-tutkimuksessa (polven tekonivelleikkaus) hoito kesti 6–10 päivää ja RE-NOVATEtutkimuksessa (lonkan tekonivelleikkaus) 28–35 päivää. Yhteensä 2 076 potilasta (polvi) ja 3 494 potilasta (lonkka) hoidettiin vastaavasti.

Kaikkien laskimotromboembolioiden (sisältää keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen tai distaalisen syvälaskimotukoksen) sekä kokonaiskuolleisuuden yhdistelmä oli molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma. Vakavien laskimotromboembolioiden (sisältää keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen syvälaskimotukoksen) sekä laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden yhdistelmä oli toissijainen päätetapahtuma, ja sen katsotaan olevan kliinisesti merkittävämpi. Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että 220 mg ja 150 mg dabigatraanieteksilaattia eivät olleet tilastollisesti huonompia kuin enoksapariini kaikkien laskimotromboembolioiden ja kokonaiskuolleisuuden suhteen. Piste-estimaattia käytettäessä vakavien laskimotromboembolioiden ja laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden esiintyvyys 150 mg:n annoksella oli hieman huonompi kuin enoksapariinilla (taulukko 19). Paremmat tulokset saatiin 220 mg:n annoksella, jossa merkittävien laskimotromboembolioiden piste-estimaatti oli hieman parempi kuin enoksapariinilla (taulukko 19).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tutkimus	**Dabigatraanieteksilaatti 220 mg kerran vuorokaudessa**	**Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kerran vuorokaudessa**	**Enoksapariini 40 mg**
RE-NOVATE (lonkka)			
Hoidetut potilaat N	1 146	1 163	1 154

Vakavien vuototapahtumien lukumäärä N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (polvi)			
Hoidetut potilaat N	679	703	694
Vakavien vuototapahtumien lukumäärä N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

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

RE-LY-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 18 113 potilasta. Ikäkeskiarvo oli 71,5 vuotta ja $CHADS_2$-pistekeskiarvo 2,1. 64 % potilaista oli miehiä, 70 % valkoihoisia ja 16 % aasialaisia. Varfariiniryhmään satunnaistettujen potilaiden TTR-arvo eli aika hoitoalueella (INR 2–3, % koko ajasta) oli keskimäärin 64,4 % (TTR-mediaani 67 %).

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

Taulukoissa 22–24 esitetään keskeiset tulokset tutkimuksen kokonaispopulaatiossa.

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

	Dabigatraanieteksilaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa	**Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa**	**Varfariini**
Satunnaistettuja tutkimushenkilöitä	6 015	6 076	6 022
Aivohalvaus ja/tai systeeminen embolia			
Ilmaantuvuudet (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)

Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,89 (0,73–1,09)	0,65 (0,52–0,81)	
Paremmuuden parvo	p = 0,2721	p = 0,0001	

%: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

Taulukko 23:Ensimmäisten iskeemisten tai hemorragisten aivohalvausten tiedot RE-LYtutkimuksen aikana

	Dabigatraanieteksilaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa	**Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa**	**Varfariini**
Satunnaistettuja tutkimushenkilöitä	6 015	6 076	6 022
Aivohalvaus			
Ilmaantuvuudet (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,91 (0,74–1,12)	0,64 (0,51–0,81)	
p-arvo	0,3553	0,0001	
Systeeminen embolia			
Ilmaantuvuudet (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,71 (0,37–1,38)	0,61 (0,30–1,21)	
p-arvo	0,3099	0,1582	
Iskeeminen aivohalvaus			
Ilmaantuvuudet (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	1,13 (0,89–1,42)	0,76 (0,59–0,98)	
p-arvo	0,3138	0,0351	
Hemorraginen aivohalvaus			
Ilmaantuvuudet (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,31 (0,17–0,56)	0,26 (0,14–0,49)	
p-arvo	0,0001	< 0,0001	

%: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

Taulukko 24:Kokonaiseloonjääminen ja kardiovaskulaarinen eloonjääminen RE-LYtutkimuksen aikana

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

%: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

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

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

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

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

Ensisijaisen turvallisuuden päätetapahtuman, merkittävien verenvuotojen, kohdalla havaittiin, että ikä vaikutti hoitovaikutukseen. Dabigatraanin suhteellinen verenvuotoriski varfariiniin verrattuna suureni iän myötä. Suhteellinen riski oli suurin 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Samanaikainen verihiutaleiden toimintaan vaikuttavan ASAn tai klopidogreelin käyttö noin kaksinkertaistaa merkittävien vuototapahtumien määrän sekä dabigatraanieteksilaatilla että varfariinilla. Munuaistoiminta ja $CHADS_2$-pisteet eivät vaikuttaneet hoitovaikutukseen.

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

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

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

RE-LY-jatkotutkimus (RELY-ABLE) toi lisää turvallisuustietoa potilasjoukosta, joka jatkoi dabigatraanieteksilaatin käyttöä samalla annoksella kuin RE-LY-tutkimuksessa. Potilaat, jotka eivät olleet pysyvästi lopettaneet tutkimuslääkitystä viimeiseen RE-LY-tutkimuskäyntiin mennessä, soveltuivat RELY-ABLE-tutkimukseen. Tutkimukseen osallistuneet potilaat jatkoivat samalla RE-LYtutkimuksessa satunnaistetulla, kaksoissokkoutetulla dabigatraanieteksilaattiannoksella pisimmillään 43 kuukauden pituisen seurantajakson ajan RE-LY-tutkimuksen jälkeen (RE-LY + RELY-ABLE-kokonaisseuranta-ajan keskiarvo 4,5 vuotta). Tutkimukseen osallistui 5 897 potilasta, mikä kattoi 49 % potilaista, jotka olivat alun perin satunnaistettuja saamaan dabigatraanieteksilaattia RE-LY-tutkimuksessa, ja 86 % RELY-ABLE-tutkimukseen soveltuneista potilaista.
Dabigatraanieteksilaatin pitkäaikainen turvallisuusprofiili vahvistettiin molemmille tutkimusannoksille (110 mg kahdesti vuorokaudessa ja 150 mg kahdesti vuorokaudessa) 2,5 vuoden jatkohoidon aikana RELY-ABLE-tutkimuksessa, jolloin pisin altistusaika oli yli 6 vuotta (kokonaisaltistuminen RE-LY + RELY-ABLE). Uusia turvallisuuslöydöksiä ei havaittu.
Päätetapahtumien määrät, mukaan lukien merkittävä verenvuoto ja muut verenvuototapahtumat, olivat yhteneväisiä RE-LY-tutkimuksessa havaittujen määrien kanssa.

Tiedot non-interventiotutkimuksista

Non-interventiotutkimuksessa (GLORIA-AF, toinen vaihe) kerättiin prospektiivisesti tietoa turvallisuudesta ja tehokkuudesta potilailla, joilla on vasta diagnosoitu ei-läppäperäinen eteisvärinä ja jotka saivat dabigatraanieteksilaattia tosielämän asetelmassa. Tutkimukseen osallistui 4 859 dabigatraanieteksilaattia saavaa potilasta (55 % sai 150 mg kahdesti vuorokaudessa, 43 % sai 110 mg kahdesti vuorokaudessa ja 2 % sai 75 mg kahdesti vuorokaudessa). Potilaita seurattiin 2 vuoden ajan. Keskimääräiset $CHADS_2$-pisteet olivat 1,9 ja HAS-BLED-pisteet 1,2. Hoidon aikainen seuranta-aika oli keskimäärin 18,3 kuukautta. Merkittävien verenvuotojen esiintyvyys oli 0,97/100 potilasvuotta. Henkeä uhkaavien verenvuotojen raportoitu esiintyvyys oli 0,46/100 potilasvuotta, kallonsisäisten verenvuotojen 0,17/100 potilasvuotta ja ruoansulatuskanavan verenvuotojen 0,60/100 potilasvuotta. Aivohalvauksen esiintyvyys oli 0,65/100 potilasvuotta.

Lisäksi toisessa non-interventiotutkimuksessa [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157–164], johon osallistui Yhdysvalloissa yli 134 000 ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavaa iäkästä potilasta

(yli 37 500 potilasvuotta hoidonaikaista seurantaa), dabigatraanieteksilaatin käyttöön (84 % potilaista sai lääkettä 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja 16 % potilaista 75 mg kahdesti vuorokaudessa) liittyi pienempi iskeemisen aivohalvauksen riski (riskisuhde 0,80, 95 %:n luottamusväli 0,67–0,96), pienempi kallonsisäisen verenvuodon riski (riskisuhde 0,34, luottamusväli 0,26–0,46), pienempi kuoleman riski (riskisuhde 0,86, luottamusväli 0,77–0,96) ja suurempi maha-suolikanavan verenvuodon riski (riskisuhde 1,28, luottamusväli 1,14–1,44) varfariiniin verrattuna. Merkittävissä verenvuodoissa ei todettu eroja (riskisuhde 0,97, luottamusväli 0,88–1,07).

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

Potilaat, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) ja stenttaus

Avoimessa, prospektiivisessa, satunnaistetussa, sokkoutetussa päätetapahtumatutkimuksessa (PROBE) (faasi IIIb), jossa arvioitiin dabigatraanieteksilaatilla (110 mg tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa) ja klopidogreelillä tai tikagrelorilla (P2Y12-salpaaja) toteutettua kaksoishoitoa verrattuna varfariinilla (mukautettu INR-arvoon 2,0–3,0) sekä klopidogreelillä tai tikagrelorilla ja asetyylisalisyylihapolla toteutettuun kolmoishoitoon 2 725 potilaalle, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joille tehtiin PCI ja stenttaus (RE-DUAL PCI). Potilaat satunnaistettiin saamaan dabigatraanieteksilaattia 110 mg kahdesti vuorokaudessa kaksoishoidon osana, dabigatraanieteksilaattia 150 mg kahdesti vuorokaudessa kaksoishoidon osana tai varfariinia kolmoishoidon osana. Yhdysvaltojen ulkopuolella iäkkäät potilaat (≥ 80-vuotiaat kaikissa maissa, ≥ 70-vuotiaat Japanissa) satunnaistettiin dabigatraanieteksilaattia 110 mg kaksoishoidon osana saavaan ryhmään tai varfariinia kolmoishoidon osana saavaan ryhmään. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty päätetapahtuma, joka koostui ISTH:n määritelmän mukaisista merkittävistä verenvuodoista tai kliinisesti relevantista eimerkittävästä verenvuototapahtumasta.

Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli 15,4 % (151 potilasta) dabigatraanieteksilaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 26,9 % (264 potilasta) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,52; 95 % luottamusväli 0,42; 0,63; P < 0,0001 yhdenveroisuudelle ja P < 0,0001 paremmuudelle). Vastaava ilmaantuvuus oli 20,2 % (154 potilasta) dabigatraanieteksilaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 25,7 % (196 potilasta) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,72; 95 % luottamusväli 0,58; 0,88; P < 0,0001 yhdenveroisuudelle ja P = 0,002 paremmuudelle). Kuvailevan analyysin osana merkittävät TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) -verenvuototapahtumat olivat harvinaisempia molemmissa dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneissa ryhmissä verrattuna ryhmään, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana: 14 tapahtumaa (1,4 %) dabigatraanieteksilaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 37 tapahtumaa (3,8 %) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,37; 95 % luottamusväli 0,20; 0,68; P = 0,002) ja 16 tapahtumaa (2,1 %) dabigatraanieteksilaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 30 tapahtumaa (3,9 %) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,51; 95 % luottamusväli 0,28; 0,93; P = 0,03). Molemmissa dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneissa ryhmissä esiintyi vähemmän kallonsisäisiä aivoverenvuotoja kuin vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana: 3 tapahtumaa (0,3 %) dabigatraanieteksilaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 10 tapahtumaa (1,0 %) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,30; 95 % luottamusväli 0,08; 1,07; P = 0,06) ja 1 tapahtuma (0,1 %) dabigatraanieteksilaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 8 tapahtumaa (1,0 %) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,12; 95 % luottamusväli 0,02; 0,98; P = 0,047). Kuolemasta, tromboembolisista tapahtumista (sydäninfarkti, aivohalvaus tai systeeminen embolia) tai suunnittelemattomasta revaskularisaatiosta koostuvan yhdistetyn tehon päätetapahtuman ilmaantuvuus kahdessa dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä yhteensä ei ollut suurempi kuin varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (13,7 % vs. vastaavasti 13,4 %; riskisuhde 1,04; 95 % luottamusväli 0,84; 1,29; P = 0,0047 yhdenveroisuudelle). Kummankaan

dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneen ryhmän ja varfariinikolmoishoidon välillä ei ollut tilastollisia eroja tehon päätetapahtumien yksittäisten osa-alueiden suhteen.

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

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

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

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

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

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

27:Ensisijaisten ja **toissijaisten tehon päätetapahtumien analyysi (laskimotromboembolia sisältää SLT:n ja/tai KE:n) yhdistettyjen RE-COVER- ja RE-COVER II -tutkimusten hoidon jälkeisen jakson loppuun asti**

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	**Varfariini**
Hoitoa saaneet potilaat	2 553	2 554
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	1,09 (0,77; 1,54)	
Toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja kokonaiskuolleisuus	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % luottamusväli	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Oireinen SLT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % luottamusväli	1,29; 2,35	1,09; 2,08

Oireinen KE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % luottamusväli	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Laskimotromboembolia an liittyvä kuolleisuus	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % luottamusväli	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Kokonaiskuolleisuus	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % luottamusväli	1,49; 2,62	1,52; 2,66

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

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

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

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

28:Ensisijaisten ja toissijaisten tehon päätetapahtumien analyysi (laskimotromboembolia sisältää SLT:n ja/tai KE:n) RE-MEDY-tutkimuksen hoidon jälkeisen jakson loppuun asti

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	**Varfariini**
Hoitoa saaneet potilaat	1 430	1 426
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	1,44 (0,78; 2,64)	
non-inferiority -marginaali	2,85	
Potilaat, joilla ilmeni tapahtuma 18 kk kohdalla	22	17
Kumulatiivinen riski 18 kk kohdalla (%)	1,7	1,4
Riskiero verrattuna varfariiniin (%)	0,4	
95 % luottamusväli		
non-inferiority -marginaali	2,8	
Toissijaiset tehon päätetapahtumat		

Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja kokonaiskuolleisuus	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % luottamusväli	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Oireinen SLT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % luottamusväli	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Oireinen KE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % luottamusväli	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Laskimotromboemboliaan liittyvä kuolleisuus	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % luottamusväli	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Kokonaiskuolleisuus	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % luottamusväli	0,69; 1,90	0,80; 2,07

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

RE-SONATE osoitti, että dabigatraanieteksilaatti oli parempi kuin lumelääke oireisten SLTtapahtumien ja/tai KE-tapahtumien uusiutumisen ehkäisyssä, selittämättömät kuolemat mukaan lukien. Riski pieneni 5,6 %:sta 0,4 %:iin (suhteellinen riskin vähenemä 92 % riskisuhteen perusteella) hoitojakson aikana ($p < 0,0001$). Kaikki ensisijaisen päätetapahtuman toissijaiset analyysit ja herkkyysanalyysit ja kaikki toissijaiset päätetapahtumat osoittivat dabigatraanieteksilaatin olevan lumelääkettä parempi. Tutkimukseen kuului 12 kuukauden havainnoiva seuranta hoidon päättymisen jälkeen. Tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen vaikutus säilyi seurannan loppuun asti. Tämä viittaa siihen, että dabigatraanieteksilaattihoidon alkuvaiheen vaikutus säilyi. Rebound-ilmiötä ei havaittu. Seurannan lopussa tromboembolisia laskimotapahtumia oli 6,9 %:lla dabigatraanieteksilaattiryhmässä ja 10,7 %:lla lumelääkeryhmässä (riskisuhde 0,61 [95 % luottamusväli 0,42; 0,88], $p = 0,0082$).

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

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	**Lumelääke**
Hoitoa saaneet potilaat	681	662
Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja siihen liittyvä kuolleisuus	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riskisuhde lumelääkkeeseen verrattuna (95 % luottamusväli)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-arvo (paremmuus)	< 0,0001	
Toissijaiset tehon päätetapahtumat		

Oireisen laskimotromboembolian uusiutuminen ja kokonaiskuolleisuus	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % luottamusväli	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Oireinen SLT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % luottamusväli	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Oireinen KE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % luottamusväli	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Laskimotromboembolia an liittyvä kuolleisuus	0 (0)	0 (0)
95% luottamusväli	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Selittämättömät kuolemat	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % luottamusväli	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Kokonaiskuolleisuus	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % luottamusväli	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Kliiniset tutkimukset tromboembolian ehkäisyssä potilailla, joilla on sydämen tekoläppä

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

Pediatriset potilaat

Kliiniset kokeet laskimotromboembolian ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä

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

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisille potilaille

DIVERSITY-tutkimuksessa pyrittiin osoittamaan dabigatraanieteksilaattihoidon teho ja turvallisuus laskimotromboembolian hoidossa tavanomaiseen hoitoon verrattuna pediatrisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimus oli avoin, satunnaistettu, rinnakkaisryhmissä toteutettu vertailukelpoisuustutkimus (non-inferiority study). Tutkimukseen osallistuneet potilaat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko dabigatraanieteksilaattia 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, laskimotromboembolian

uusiutumattomuus sekä se, että laskimotromboemboliaan ei liity kuolleisuutta. Poissulkukriteereihin kuuluivat aktiivinen meningiitti, enkefaliitti ja kallonsisäinen paise.

Tutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 267 potilasta. Tästä joukosta 176 potilasta sai 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:stä satunnaistetusta potilaasta yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman kriteerit (trombin täydellinen liukeneminen, laskimotromboembolian uusiutumattomuus sekä se, että laskimotromboemboliaan 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. Kolmen ikäryhmän mukaan tarkasteltuna ensisijaisen tehon päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden osuudet dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneista ja tavanomaista hoitoa saaneista olivat 13/22 (59,1 %) ja 7/13 (53,8 %) ikäryhmässä vastasyntyneet – < 2-vuotiaat, 21/43 (48,8 %) ja 12/21 (57,1 %) ikäryhmässä 2 – < 12-vuotiaat sekä 47/112 (42,0 %) ja 19/56 (33,9 %) ikäryhmässä 12 – < 18-vuotiaat.

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

Avoimessa yhden ryhmän prospektiivisessa kohorttitutkimuksessa, joka oli faasin III monikeskustutkimus (1160.108-tutkimus), arvioitiin dabigatraanieteksilaattihoidon turvallisuutta laskimotromboembolian uusiutumisen ehkäisyssä pediatrisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaita, jotka edelleen tarvitsivat antikoagulaatiohoitoa kliinisen riskitekijän esiintymisen vuoksi käytyään läpi vahvistetun laskimotromboembolian alkuvaiheen hoidon (vähintään 3 kuukauden ajan) tai suoritettuaan DIVERSITY-tutkimuksen loppuun. Kriteerit täyttäville potilaille annettiin iän ja painon mukaan mukautettuja annoksia dabigatraanieteksilaattia ikään sopivana lääkemuotona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraaliliuoksena) siihen asti, kunnes kliininen riskitekijä poistui, tai enintään 12 kuukauden ajan. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat laskimotromboembolian uusiutuminen, merkittävät ja pienet verenvuototapahtumat ja kuolleisuus (yleinen sekä verisuonitukoksiin tai tromboembolisiin tapahtumiin liittyvä) 6 ja 12 kuukauden kohdalla. Päätetapahtumat vahvisti riippumaton sokkoutettu vahvistustoimikunta.

Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 214 potilasta, joista 162 potilasta kuului ikäryhmään 1 (12 – < 18 vuotta), 43 potilasta ikäryhmään 2 (2 – < 12 vuotta) ja 9 potilasta ikäryhmään 3 (vastasyntynyt –< 2 vuotta). Hoitojakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu laskimotromboembolian uusiutuminen hoidon alkamista seuranneiden ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Vahvistettuja verenvuototapahtumia todettiin 48 potilaalla (22,5 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Suurin osa verenvuototapahtumista oli pieniä. Kolmella potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Kolmella potilaalla (1,4 %) todettiin vahvistettu kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Hoitojakson aikana ei esiintynyt kuolemantapauksia. Posttromboottinen

oireyhtymä (PTS) ilmeni tai paheni hoitojakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaatti muuttuu nopeasti ja täydellisesti dabigatraaniksi, joka on aktiivinen muoto plasmassa. Aihiolääke dabigatraanieteksilaatin pilkkoutuminen esteraasin katalysoimassa hydrolyysissä aktiiviseksi komponentiksi dabigatraaniksi on pääasiallinen metaboliareaktio. Dabigatraanin absoluuttinen hyötyosuus Dabigatran etexilate-valmisteen suun kautta annon jälkeen oli noin 6,5 %. Terveille vapaaehtoisille suun kautta annetun Dabigatran etexilate-valmisteen jälkeen dabigatraanin farmakokineettiselle profiilille plasmassa on ominaista plasman dabigatraanipitoisuuksien nopea kasvu. C_{max} saavutetaan 0,5–2,0 tunnin sisällä annon jälkeen.

Imeytyminen

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

Ruoka ei vaikuta dabigatraanieteksilaatin hyötyosuuteen, mutta hidastaa huippupitoisuuden saavuttamista plasmassa kahdella tunnilla. C_{max} ja AUC-arvo olivat verrannollisia annokseen.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Metaboliaa ja dabigatraanin erittymistä elimistöstä tutkittiin yksittäisen radioaktiivisesti leimatun dabigatraaniannoksen suonensisäisen annon jälkeen terveillä miespuolisilla henkilöillä. Suonensisäisen annon jälkeen dabigatraanista johdettu radioaktiivisuus eliminoitui pääasiallisesti virtsaan (85 %). Ulosteen kautta elimistöstä poistui noin 6 % annetusta annoksesta. Radioaktiivisuuden kokonaissaalis vaihteli 88–94 % annetusta annoksesta 168 tuntia annon jälkeen. Dabigatraani konjugoituu muodostaen farmakologisesti aktiivisia asyyliglukuronideja. Positionaalisia isomeereja on neljä, 1-O-, 2-O-, 3-O- ja 4-O-asyyliglukuronidit, joista jokaisen osuus plasman koko dabigatraanista on alle 10 %. Muiden metaboliittien merkkejä pystyttiin havaitsemaan vain erittäin herkillä analyysimenetelmillä. Dabigatraani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsaan suunnilleen 100 ml/min nopeudella vastaten glomerulusten suodatusnopeutta.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Taulukko 30:Kokonaisdabigatraanin puoliintumisaika terveillä henkilöillä ja henkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Glomerulusten suodatusnopeus (kreatiniinipuhdistuma) (ml/min)	Geometrinen 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 prospektiivisessa, avoimessa ja satunnaistetussa farmakokineettisessä tutkimuksessa ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) ja jotka saivat dabigatraanieteksilaattia 75 mg kahdesti vuorokaudessa. Tällä hoidolla jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo oli 155 ng/ml (gCV 76,9 %) mitattuna juuri ennen seuraavan annoksen antamista ja huippupitoisuuden geometrinen keskiarvo 202 ng/ml (gCV 70,6 %) mitattuna kaksi tuntia viimeisen annoksen antamisesta.

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

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

pitoisuudet taas 1,81-kertaiset verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 80 ml/min).

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

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

Iäkkäät potilaat

Erityiset farmakokineettiset faasin I tutkimukset iäkkäillä osoittivat 40–60 % lisäyksen AUC:ssa ja yli 25 % lisäyksen C_{max}:issa verrattuna nuoriin henkilöihin. RE-LY-tutkimus vahvisti, että ikä vaikuttaa dabigatraanialtistukseen. 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla dabigatraanin jäännöspitoisuudet olivat noin 31 % suuremmat ja alle 65-vuotiailla taas noin 22 % pienemmät kuin 65–75-vuotiailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

Ruumiinpaino

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

Sukupuoli

Laskimotromboembolioiden primaaripreventiotutkimuksissa altistus vaikuttavalle aineelle oli naispuolisilla potilailla noin 40–50 % suurempi eikä annoksen säätöä suositella. Naispuolisilla eteisvärinäpotilailla jäännöspitoisuudet ja annoksen jälkeiset pitoisuudet olivat keskimäärin 30 % tavallista suuremmat. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2).

Etninen tausta

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

Pediatriset potilaat

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

keskiarvo pediatrisilla laskimotromboemboliapotilailla oli 53,9 ng/ml 0 – < 2-vuotiailla, 63,0 ng/ml 2 – < 12-vuotiailla ja 99,1 ng/ml 12 – < 18-vuotiailla.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

Dabigatraanieteksilaattimesilaatin aktiivinen osa dabigatraani säilyy pitkään ympäristössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

<u>Kapselin sisältö</u>

Viinihappo
Hydroksipropyylisellulloosa
Talkki
Hypromelloosi

<u>Kapselin kuori</u>

Indigokarmiini (E132)
Kaliumkloridi
Karrageeni

Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Foliopakkaus

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus

OPA-Alu-PVC/Alu-läpipainopakkaus, joka sisältää 10, 30, 60 tai 180 kovaa kapselia.

OPA-Alu-PVC/Alu perforoidut kerta-annosläpipainopakkaukset, joissa on 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 tai 180 x 1 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1769/007
EU/1/23/1769/008
EU/1/23/1769/009
EU/1/23/1769/010
EU/1/23/1769/011
EU/1/23/1769/012
EU/1/23/1769/013
EU/1/23/1769/014
EU/1/23/1769/015

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 helmikuu 2024
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 150 mg dabigatraanieteksilaattia (mesilaattina).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Koko 0 (noin 22 mm), vaaleansininen läpinäkymätön kansi ja valkoinen läpinäkymätön runko, kova kapseli täynnä luonnonvalkoisia tai kellertäviä rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy alle 18-vuotiaille pediatrisille potilaille alkaen siitä, kun lapsi pystyy nielemään soseutettua ruokaa.

Iän mukaiset lääkemuodot, ks. Kohta 4.2.

K.2 **Annostus ja antotapa**

<u>Annostus</u>

Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatrisille potilaille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina. Lapselle tulee määrätä asianmukaisen lääkemuodon annostaulukossa mainittu, lapsen painoon ja ikään perustuva annos.

Markkinoilla on saatavilla muita ikään sopivia annosmuotoja alle 8-vuotiaiden lasten hoitoon:

- Muut lääkemuodot voivat olla sopivampia annettavaksi tälle väestöryhmälle, kuten päällystetyt rakeet, joita voidaan käyttää alle 12-vuotiaille lapsille heti, kun lapsi pystyy nielemään pehmeää ruokaa.
- Muita lääkemuotoja, kuten jauhe ja liuotin oraaliliuosta varten, tulee käyttää vain alle 1-vuotiaille lapsille.

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi riskitekijä (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille) Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito ja SLT:n ja KE:n uusiutumisen ehkäisy aikuisille (SLT/KE)

Suositellut dabigatraanieteksilaattiannokset käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille, SLT ja KE on esitetty taulukossa 1.

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

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

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

Jos dabigatraanieteksilaattihoitoon liittyy siedettävyysongelmia, potilasta on neuvottava ottamaan heti yhteys hoitavaan lääkäriin, jotta eteisvärinään liittyvien aivohalvausten ja systeemisten embolioiden ehkäisyyn tai SLT/KE:n hoitoon voitaisiin aloittaa jokin sopivampi vaihtoehtoinen hoito.

Munuaisten toiminnan arviointi ennen dabigatraanieteksilaattihoidon aloittamista ja sen aikana:

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

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

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

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

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

Hoidon kesto

Dabigatraanieteksilaattihoidon kesto käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille, SLT ja KE on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Hoidon kesto käyttöaiheissa aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille, SLT/KE

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

Unohtunut annos

Unohtunut dabigatraanieteksilaattiannos voidaan ottaa, jos seuraavaan annokseen on vielä vähintään 6 tuntia. Jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia, unohtunut annos on jätettävä väliin. Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

Hoidon vaihtaminen

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

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

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoitoon:
K-vitamiiniantagonistihoidon aloittaminen tulee mukauttaa kreatiniinipuhdistumaan seuraavasti:

- Kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 ml/min, K-vitamiiniantagonisti aloitetaan 3 päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista

- Kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml, < 50 ml/min, K-vitamiiniantagonisti aloitetaan 2 päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista

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

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

Rytminsiirto (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille)

Dabigatraanieteksilaattihoitoa voidaan jatkaa rytminsiirron aikana.

Katetriablaatio eteisvärinään (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille)

Katetriablaatio voidaan tehdä potilaille, jotka saavat dabigatraanieteksilaattihoitoa annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Dabigatraanieteksilaattihoitoa ei tarvitse keskeyttää (ks. Kohta 5.1).

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen tälle potilasryhmälle, ks. Taulukko 1 yllä.

Potilaat, joilla on verenvuotoriski

Suurentuneen verenvuotoriskin potilaat (ks. Kohdat 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2) tarvitsevat tarkkaa kliinistä seurantaa (verenvuodon tai anemian merkkien varalta). Annosta muutetaan lääkärin harkinnan mukaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion jälkeen (ks. Taulukko 1 yllä). Hyytymistutkimukset (ks. Kohta 4.4) saattavat auttaa tunnistamaan potilaat, joilla verenvuotoriski on suurentunut liiallisen dabigatraanialtistuksen vuoksi. Jos dabigatraanialtistuksen havaitaan olevan liiallista suuren vuotoriskin potilaalla, pienennetty annossuositus on 220 mg eli yksi 110 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa. Jos kliinisesti merkittävää verenvuotoa ilmenee, hoito on keskeytettävä.

Jos potilaalla on gastriitti, esofagiitti tai ruokatorven refluksitauti, voidaan harkita annoksen pienentämistä, sillä merkittävän ruoansulatuskanavan verenvuodon riski on kohonnut (ks. Taulukko 1 yllä ja kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min). Potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min), suositeltu annos on myös 300 mg eli yksi 150 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa. Kuitenkin potilaille, joilla on suuri vuotoriski, tulisi harkita annoksen

pienentämistä 220 mg:aan eli yksi 110 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa (ks. Kohdat 4.4 ja 5.2). Tarkkaa kliinistä seurantaa suositellaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

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

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

Annoksen pienentämistä suositellaan potilaille, jotka saavat samanaikaisesti verapamiilia (ks. Taulukko 1 yllä ja kohdat 4.4, ja 4.5). Dabigatraanieteksilaatti pitää tällöin ottaa samanaikaisesti verapamiilin kanssa.

Paino

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

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

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisille potilaille

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

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

Dabigatraanieteksilaattikapselien suositusannos perustuu potilaan painoon ja ikään taulukossa 3 esitetyn mukaisesti. Taulukko sisältää kerta-annokset, jotka on annettava kahdesti päivässä. Annosta pitää mukauttaa painon ja iän mukaan hoidon jatkuessa.

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

Taulukko 3: Dabigatraanieteksilaatin kerta-annos ja kokonaisvuorokausiannos milligrammoina (mg) potilaan painon (kg) ja iän (vuosina) mukaan

Painon/iän yhdistelmät		Kerta-annos (mg)	Kokonaisvuorokausiannos (mg)
Paino (kg)	**Ikä vuosina**		
11 – < 13	8 – < 9	75	150
13 – < 16	8 – < 11	110	220
16 – < 21	8 – < 14	110	220
21 – < 26	8 – < 16	150	300
26 – < 31	8 – < 18	150	300
31 – < 41	8 – < 18	185	370
41 – < 51	8 – < 18	220	440

51 – < 61	8 – < 18	260	520
61 – < 71	8 – < 18	300	600
71 – < 81	8 – < 18	300	600
> 81	10 – < 18	300	600

Kerta-annokset, jotka vaativat useampien kapselien yhdistelmiä:

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

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

220 mg: kaksi 110 mg:n kapselia

185 mg: yksi 75 mg:n kapseli ja yksi 110 mg:n kapseli

150 mg: yksi 150 mg:n kapseli tai
kaksi 75 mg:n kapselia

Munuaisten *toiminnan arviointi ennen hoidon aloittamista ja sen aikana*

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

Dabigatraanieteksilaatin käyttö on vasta-aiheista pediatrisille potilaille, joiden eGFR-arvo on < 50 ml/min/1,73 m^2 (ks. Kohta 4.3).

Potilaita, joiden eGFR-arvo on ≥ 50 ml/min/1,73 m^2, pitää hoitaa taulukon 3 mukaisilla annoksilla.

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

Hoidon kesto

Hoidon kesto määritetään yksilöllisesti hyöty-riskiarvioinnin perusteella.

Unohtunut annos

Unohtunut dabigatraanieteksilaattiannos voidaan ottaa, jos seuraavaan annokseen on vielä vähintään 6 tuntia. Jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia, unohtunut annos on jätettävä väliin. Yksittäisen unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei koskaan saa ottaa kaksinkertaista annosta.

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

Dabigatraanieteksilaattihoitoa ei pidä lopettaa ilman lääkärin määräystä. Potilaita tai heitä hoitavia henkilöitä on kehotettava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos potilaalle kehittyy mahasuolikanavan oireita, kuten dyspepsiaa (ks. Kohta 4.8).

Hoidon vaihtaminen

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

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

Dabigatraanieteksilaattihoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistihoitoon:
Potilaiden tulee aloittaa K-vitamiiniantagonistihoito 3 päivää ennen dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamista.
Koska dabigatraanieteksilaatti voi vaikuttaa INR-arvoon, INR-testaus kuvastaa Kvitamiiniantagonistin vaikutusta parhaiten vasta, kun dabigatraanieteksilaattihoidon lopettamisesta on kulunut vähintään kaksi päivää. Siihen asti INR-arvoja pitää tulkita varoen.

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

Antotapa

Tämä lääkevalmiste otetaan suun kautta.
Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Kapselit pitää niellä kokonaisena vesilasillisen kera, jotta niiden kulkeutuminen mahaan helpottuu. Potilaita pitää neuvoa, että kapselia ei saa avata, koska avaaminen voi lisätä verenvuotoriskiä (ks.
Kohdat 5.2 ja 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) aikuispotilailla
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m^2 pediatrisilla potilailla
- Jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Vamma tai tila, jota pidetään merkittävän verenvuodon huomattavana riskitekijänä. Niitä voivat olla nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuiset kasvaimet, joihin liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo- tai selkäydinvamma, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto, todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat, valtimo-laskimoepämuodostumat, vaskulaariset valtimonpullistumat tai vakavat selkärangan- tai aivojensisäiset vaskulaariset poikkeamat
- Minkä tahansa antikoagulantin samanaikainen käyttö, esimerkiksi fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini (enoksapariini, dalteparini jne.), hepariinijohdannaiset (fondaparinuuksi jne.), suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne.), paitsi erityistilanteissa. Näitä tilanteita ovat antikoagulaatiohoidon vaihtaminen (ks. kohta 4.2), fraktioimattoman hepariinin anto tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri tai fraktioimattoman hepariinin anto eteisvärinän vuoksi tehtävän katetriablaation aikana (ks. kohta 4.5)
- Maksan vajaatoiminta tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen hoito seuraavilla voimakkailla P-gp:n estäjillä: systeeminen ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli, dronedaroni ja glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksinen yhdistelmä (ks. kohta 4.5)
- Antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä (ks. kohta 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski

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

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

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

Riskitekijät

Taulukossa 4 on yhteenveto tekijöistä, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

Taulukko 4: Tekijät, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

	Riskitekijät
Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	Ikä ≥ 75 vuotta
Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	<u>Merkittävät tekijät:</u> • Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta aikuispotilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) • Voimakkaat P-gp:n estäjät (ks. kohdat 4.3 ja 4.5) • Samanaikainen hoito heikoilla tai keskivahvoilla P-gp:n estäjillä (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini ja tikagrelori, ks. kohta 4.5) <u>Toissijaiset tekijät:</u> • Pieni ruumiinpaino (< 50 kg) aikuispotilailla
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)	• ASA ja muut trombosyyttien aggregaatiota estävät lääkkeet, kuten klopidogreeli • Tulehduskipulääkkeet • SSRI-lääkkeet tai SNRI-lääkkeet • Muut lääkevalmisteet, jotka voivat heikentää hemostaasia
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	• Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt • Äskettäinen biopsia, merkittävä trauma • Bakteeriendokardiitti • Esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti

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

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

Varotoimet ja verenvuotoriskin hallinta

Verenvuotokomplikaatioiden hallinta, ks. myös kohta 4.9.

Hyöty-riskiarviointi

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

Pediatrisista 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 dabigatraanieteksilaattia tulee antaa vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin hoitoon liittyvät verenvuotoriskit.

Tarkka kliininen seuranta

Tarkkaa seurantaa verenvuodon tai anemian merkkien varalta suositellaan koko hoitojakson ajan, erityisesti jos potilaalla on useampia riskitekijöitä (ks. taulukko 4 yllä). Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun dabigatraanieteksilaattia annetaan samanaikaisesti verapamiilin, amiodaronin, kinidiinin tai klaritromysiinin (P-gp:n estäjiä) kanssa, erityisesti verenvuodon esiintyessä ja etenkin potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.5).
Tarkkaa seurantaa verenvuodon merkkien varalta suositellaan, jos potilas saa samanaikaisesti NSAIDlääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Dabigatraanieteksilaattihoidon lopettaminen

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

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

Protonipumpun estäjien käyttö

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

Hyytymisarvojen laboratoriomääritykset

Vaikka tämä lääkevalmiste ei yleensä vaadi rutiininomaista antikoagulaatiohoidon seurantaa, dabigatraanihoidon 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 dabigatraanieteksilaattia käyttävillä potilailla ja vääriä positiivisia INR-arvojen kohoamisia on raportoitu. Siksi INR-testejä ei pidä tehdä.
Taulukko 5 osoittaa hyytymiskokeiden jäännöspitoisuuksilla aikuispotilaille mitatut raja-arvot, jotka saattavat liittyä lisääntyneeseen vuotoriskiin. Pediatristen potilaiden vastaavia raja-arvoja ei tunneta (ks. kohta 5.1).

Taulukko 5: Hyytymiskokeiden jäännöspitoisuuksilla aikuispotilaille mitatut raja-arvot, jotka saattavat liittyä lisääntyneeseen vuotoriskiin.

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

Fibrinolyyttisten lääkevalmisteiden käyttö akuutin iskeemisen aivohalvauksen hoidossa

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

Leikkaukset ja toimenpiteet

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

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

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

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

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

Subakuutit leikkaukset/toimenpiteet

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

Elektiiviset leikkaukset

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

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

Taulukko 6: Hoidon tauottamisperiaatteet ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä aikuispotilaille

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

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

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

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

<u>Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/lumbaalipunktio</u>

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

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

<u>Postoperatiivinen vaihe</u>

Dabigatraanieteksilaattihoitoa tulee jatkaa tai se tulee aloittaa invasiivisen tai kirurgisen toimenpiteen jälkeen niin pian kuin mahdollista, mikäli kliininen tilanne sen sallii ja riittävä hemostaasi on saavutettu.
Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on verenvuodon tai liiallisen altistuksen riski. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. myös taulukko 4 ja kohdat 4.4 ja 5.1).

Potilaat, joilla on korkea leikkauskuolleisuusriski ja sisäisiä riskitekijöitä tromboembolisille tapahtumille

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

Maksan vajaatoiminta

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

Yhteisvaikutukset P-gp:n indusoijien kanssa

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

Potilaat, joilla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

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

Sydäninfarkti

Faasin III RE-LY-tutkimuksessa (aivohalvauksen ehkäisy eteisvärinäpotilaille, ks. kohta 5.1) sydäninfarktien kokonaisilmaantuvuus oli ryhmässä dabigatraanieteksilaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa 0,82 %, ryhmässä dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa 0,81 % ja varfariiniryhmässä 0,64 %/vuosi. Suhteellinen riski oli dabigatraaniryhmissä 29 % ja 27 % suurempi kuin varfariiniryhmässä. Hoitomuodosta riippumatta sydäninfarktin absoluuttinen riski oli suurin seuraavissa alaryhmissä (suhteellinen riski oli samaa luokkaa): aiempi sydäninfarkti, ikä ≥ 65 vuotta ja joko diabetes tai sepelvaltimotauti, LVEF < 40 % ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Suurempi sydäninfarktin riski todettiin myös potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti ASAa ja klopidogreeliä tai pelkkää klopidogreeliä.

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Transportteriyhteisvaikutukset

Dabigatraanieteksilaatti on effluksitransportteri P-gp:n substraatti. P-gp:n estäjien (ks. taulukko 8) samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti plasman dabigatraanipitoisuuksia.

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

Taulukko 8: Transportteriyhteisvaikutukset

P-gp:n estäjät	
Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)	
Ketokonatsoli	Ketokonatsoli suurensi dabigatraanin $AUC_{0-\infty}$-arvon 2,38-kertaiseksi ja C_{max}-arvon 2,35-kertaiseksi suun kautta otetun 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 2,53-kertaiseksi ja 2,49-kertaiseksi toistuvan, kerran vuorokaudessa otetun 400 mg:n ketokonatsoliannoksen jälkeen.
Dronedaroni	Kun dabigatraanieteksilaattia ja dronedaronia annettiin samanaikaisesti, dabigatraanin $AUC_{0-\infty}$-arvo kasvoi noin 2,4-kertaiseksi ja C_{max}-arvo noin 2,3-kertaiseksi toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 400 mg:n dronedaroniannoksen jälkeen ja vastaavasti noin 2,1-kertaiseksi ja 1,9-kertaiseksi 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen.
Itrakonatsoli, siklosporiini	In vitro -tulosten perusteella voidaan odottaa samanlaisia vaikutuksia kuin ketokonatsolilla.
Glekapreviiri / pibrentasviiri	Dabigatraanieteksilaatin ja P-gp:n estäjien glekapreviirin ja pibrentasviirin kiinteäannoksisen yhdistelmän samanaikaisen käytön on osoitettu lisäävän dabigatraanialtistusta, ja se voi suurentaa verenvuotoriskiä.
Samanaikaista käyttöä ei suositella	
Takrolimuusi	Takrolimuusin P-gp:tä estävä vaikutus in vitro on todettu olevan samantasoinen kuin itrakonatsolin ja siklosporiinin. Dabigatraanieteksilaattia ei ole kliinisesti tutkittu yhdessä takrolimuusin kanssa. Rajoitetut kliiniset tiedot käytöstä toisen P-gp:n substraatin (everolimuusin) kanssa kuitenkin viittaavat siihen, että takrolimuusin P-gp:n esto on heikompaa kuin mitä on havaittu voimakkaammilla P-gp:n estäjillä.
Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)	

Verapamiili	Kun dabigatraanieteksilaattia (150 mg) annettiin yhdessä suun kautta otettavan verapamiilin kanssa, dabigatraanin C_{max} ja AUC kasvoivat, mutta muutoksen suuruus vaihteli verapamiilin annostelun ajankohdasta sekä verapamiilin antomuodosta riippuen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Suurin dabigatraanialtistuksen kasvu havaittiin annettaessa ensimmäinen annos välittömästi vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia tunti ennen dabigatraanieteksilaatin ottoa (C_{max} kasvoi noin 2,8-kertaiseksi ja AUC noin 2,5-kertaiseksi). Vaikutus väheni asteittain annettaessa hitaasti vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia (C_{max} kasvoi noin 1,9-kertaiseksi ja AUC noin 1,7-kertaiseksi) tai annettaessa useampia annoksia verapamiilia (C_{max} kasvoi noin 1,6-kertaiseksi ja AUC noin 1,5-kertaiseksi). Kun verapamiilia annettiin 2 tuntia dabigatraanieteksilaatin jälkeen, ei havaittu merkittävää yhteisvaikutusta (C_{max} lisääntyi noin 1,1-kertaiseksi ja AUC noin 1,2-kertaiseksi). Tämä selittyy sillä, että dabigatraani imeytyy täydellisesti 2 tunnissa.
Amiodaroni	Kun dabigatraanieteksilaattia annettiin samanaikaisesti amiodaronin kanssa (600 mg:n kerta-annos suun kautta), amiodaronin ja sen aktiivisen metaboliitin desetyyliamiodaronin imeytymisen määrä ja nopeus pysyivät pääosin muuttumattomina. Dabigatraanin AUC kasvoi noin 1,6-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,5-kertaiseksi. Amiodaronin pitkä puoliintumisaika huomioon ottaen yhteisvaikutuksen mahdollisuus saattaa kestää viikkoja amiodaronin lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Kinidiini	Kinidiiniä annettiin 200 mg:n annos joka toinen tunti aina 1 000 mg:n kokonaisannokseen saakka. Dabigatraanieteksilaattia annettiin kahdesti vuorokaudessa kolmena peräkkäisenä päivänä, kolmantena päivänä joko kinidiinin kanssa tai ilman. Dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi keskimäärin 1,53-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,56-kertaiseksi kun kinidiiniä annettiin samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Klaritromysiini	Kun klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin yhdessä dabigatraanieteksilaatin kanssa terveille vapaaehtoisille, AUC kasvoi noin 1,19-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,15-kertaiseksi.
Tikagrelori	Kun kerta-annos 75 mg dabigatraanieteksilaattia annettiin samanaikaisesti 180 mg:n suuruisen tikagrelorin latausannoksen kanssa, dabigatraanin AUC kasvoi 1,73-kertaiseksi ja C_{max} 1,95-kertaiseksi. Toistuvan, kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 90 mg:n tikagreloriannoksen jälkeen dabigatraanialtistus kasvoi C_{max}-arvon osalta 1,56-kertaiseksi ja AUC:n osalta 1,46-kertaiseksi. Annettaessa samanaikaisesti tikagrelorin 180 mg:n latausannos ja 110 mg dabigatraanieteksilaattia, vakaan tilan dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi 1,49-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,65-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon. Kun tikagrelorin 180 mg:n latausannos annettiin 2 tuntia 110 mg dabigatraanieteksilaatin jälkeen, vakaan tilan dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi vain 1,27-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ vain 1,23-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon. Tätä porrastettua antoa suositellaan, kun tikagrelorihoito aloitetaan latausannoksella. Annettaessa samanaikaisesti 90 mg tikagreloria kahdesti vuorokaudessa (ylläpitoannos) ja 110 mg dabigatraanieteksilaattia, vakioitu dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi 1,26-kertaiseksi ja $C_{max,ss}$ 1,29-kertaiseksi verrattuna pelkän dabigatraanieteksilaatin antoon.

Posakonatsoli	Myös posakonatsoli estää P-gp:tä jossain määrin, mutta sitä ei ole kliinisesti tutkittu. Dabigatraanieteksilaatin ja posakonatsolin yhtäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
<u>P-gp:n indusoijat</u>	
Samanaikaista käyttöä tulee välttää	
Esim. rifampisiini, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), karbamatsepiini tai fenytoiini	Samanaikainen käyttö todennäköisesti pienentää dabigatraanipitoisuuksia. Koeolosuhteissa annetun indusoijan rifampisiinin anto etukäteen 600 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan alensi dabigatraanin huippupitoisuutta 65,5 % ja kokonaisaltistusta 67 %. Indusoiva vaikutus väheni ja dabigatraanialtistus oli lähellä refererenssiä seitsemäntenä päivänä rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen. Hyötyosuuden kasvua ei enää havaittu seuraavan 7 päivän aikana.
<u>Proteaasinestäjät, kuten ritonaviiri</u>	
Samanaikaista käyttöä ei suositella	
Esim. ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaasinestäjien kanssa	Nämä vaikuttavat P-gp:n toimintaan (joko inhiboivat tai indusoivat). Niitä ei ole tutkittu ja siksi niiden samanaikaista käyttöä dabigatraanieteksilaatin kanssa ei suositella.
<u>P-gp:n substraatti</u>	
Digoksiini	Annettaessa dabigatraanieteksilaattia samanaikaisesti digoksiinin kanssa tutkimuksessa, jossa oli mukana 24 tervettä henkilöä, ei havaittu muutoksia digoksiinialtistuksessa eikä kliinisesti merkittäviä muutoksia dabigatraanialtistuksessa.

<u>Antikoagulantit ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet</u>

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

Faasin III RE-LY-tutkimuksesta (ks. kohta 5.1) saatu tieto osoitti, että samanaikainen muun oraalisen tai parenteraalisen antikoagulantin käyttö lisää merkittävien verenvuotojen määrää sekä dabigatraanieteksilaatilla että varfariinilla noin 2,5-kertaiseksi, useimmiten tilanteissa, joissa antikoagulantti vaihdetaan toiseen (ks. kohta 4.3). Sen lisäksi verihiutaleiden toimintaan vaikuttavien valmisteiden kuten ASAn tai klopidogreelin samanaikainen käyttö noin kaksinkertaisti merkittävien verenvuotojen määrän sekä dabigatraanieteksilaatilla että varfariinilla (ks. kohta 4.4).

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

Taulukko 9: Yhteisvaikutukset antikoagulanttien ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Tulehduskipulääkkeet	On osoitettu, että lyhytaikaiseen kivunlievitykseen käytettävä NSAID-hoito yhdessä dabigatraanieteksilaatin kanssa ei lisää verenvuotoriskiä. RE-LYtutkimuksessa pitkäaikainen NSAID-hoito lisäsi verenvuotoriskiä noin 50 % sekä dabigatraanieteksilaatin että varfariinin käytön yhteydessä.

Klopidogreeli	Nuorilla terveillä vapaaehtoisilla miehillä dabigatraanieteksilaatin 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 suurenivat noin 30–40 % (ks. kohta 4.4).
ASA	ASAn ja kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 150 mg:n dabigatraanieteksilaatin 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 dabigatraanieteksilaatin kanssa ei ole erityisesti tutkittu. Kun 3 päivän enoksapariinihoidosta (40 mg kerran vuorokaudessa ihon alle) siirryttiin dabigatraaniin, dabigatraanialtistus oli 24 tunnin kuluttua viimeisestä enoksapariiniannoksesta hieman pienempi kuin pelkän dabigatraanieteksilaatin annon jälkeen (220 mg:n kerta-annos). Hyytymistekijä Xa:han/IIa:han kohdistuvan vaikutuksen havaittiin olevan voimakkaampi silloin, kun dabigatraanieteksilaatti annettiin edeltävän enoksapariinihoidon jälkeen, kuin pelkkää dabigatraanieteksilaattihoitoa käytettäessä. Tämän katsotaan johtuvan enoksapariinihoidon vaikutuksen jatkumisesta hoidon päätyttyäkin, eikä sitä pidetä kliinisesti merkittävänä. Edeltävä enoksapariinihoito ei muuttanut merkitsevästi muiden dabigatraaniin liittyvien hyytymistutkimusten tuloksia.

Muut yhteisvaikutukset

Taulukko 10:Muut yhteisvaikutukset

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) tai selektiiviset serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet)	
SSRI-lääkkeet, SNRI-lääkkeet	RE-LY-tutkimuksessa SSRI-lääkkeet ja SNRI-lääkkeet lisäsivät verenvuotoriskiä kaikissa hoitoryhmissä.
Mahalaukun pH-arvoon vaikuttavat lääkkeet	
Pantopratsoli	Kun Dabigatran etexilate-valmistetta annettiin samanaikaisesti pantopratsolin kanssa, dabigatraanin AUC:n havaittiin pienenevän noin 30 %. Pantopratsolia ja muita protonipumpun estäjiä (PPI) annettiin samanaikaisesti Dabigatran etexilate-valmisteen kanssa kliinisissä tutkimuksissa, eikä samanaikaisella PPI-hoidolla näyttänyt olevan Dabigatran etexilate-valmisteen tehoa vähentävää vaikutusta.
Ranitidiini	Ranitidiinin annolla samanaikaisesti dabigatraanieteksilaatin kanssa ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dabigatraanin imeytymisen määrään.

Dabigatraanieteksilaatin ja dabigatraanin metaboliseen profiiliin liittyvät yhteisvaikutukset

Dabigatraanieteksilaatti ja dabigatraani eivät metaboloidu 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 tulemista Dabigatran etexilate-hoidon aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Dabigatran etexilate-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta. Dabigatran etexilate-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dabigatraanieteksilaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Dabigatraanieteksilaattia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneista kaikkiaan noin 64 000 potilaasta 35 000 potilasta sai dabigatraanieteksilaattihoitoa. Haittavaikutuksia esiintyi yhteensä noin 22 %:lla eteisvärinäpotilaista, jotka käyttivät dabigatraania aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn (enintään 3 vuotta kestänyt pitkäaikaishoito), 14 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa SLT:hen/KE:hen ja 15 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa SLT:n/KE:n ehkäisyyn.

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

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

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

Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista

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

Taulukko 11:Haittavaikutukset

	Esiintymistiheys	
Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	**Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy eteisvärinäpotilaille**	**SLT/KE:n hoito ja ehkäisy**
Veri ja imukudos		
Anemia	Yleinen	Melko harvinainen
Hemoglobiinin lasku	Melko harvinainen	Tuntematon
Trombosytopenia	Melko harvinainen	Harvinainen
Hematokriitin lasku	Harvinainen	Tuntematon
Neutropenia	Tuntematon	Tuntematon
Agranulosytoosi	Tuntematon	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Harvinainen	Harvinainen
Angioedeema	Harvinainen	Harvinainen
Urtikaria	Harvinainen	Harvinainen
Keuhkoputkien supistuminen	Tuntematon	Tuntematon
Hermosto		
Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen	Harvinainen
Verisuonisto		
Verenpurkauma	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Nenäverenvuoto	Yleinen	Yleinen
Veriyskökset	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö		
Maha-suolikanavan verenvuoto	Yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Yleinen	Melko harvinainen
Ripuli	Yleinen	Melko harvinainen
Dyspepsia	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen	Melko harvinainen

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuotoreaktiot

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

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

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

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

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

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

Henkeä uhkaavan ja kallonsisäisen verenvuodon riski oli ryhmiin dabigatraanieteksilaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla henkilöillä merkitsevästi pienempi kuin varfariiniryhmässä [$p < 0,05$]. Myös kokonaisverenvuotomäärät olivat tilastollisesti merkitsevästi pienemmät molemmissa dabigatraanieteksilaattiryhmissä. Merkittävien verenvuotojen riski oli ryhmään dabigatraanieteksilaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla merkitsevästi pienempi kuin varfariiniryhmässä (riskisuhde 0,81 [$p = 0,0027$]). Merkittävien ruoansulatuskanavan verenvuotojen riski oli ryhmään dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa satunnaistetuilla merkitsevästi suurempi kuin varfariiniryhmässä (riskisuhde 1,48 [$p = 0,0005$]). Vaikutus todettiin pääasiassa 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Dabigatraanin kliininen hyöty aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä ja kallonsisäisen verenvuodon riskin pienenemisessä varfariiniin verrattuna säilyy eri alaryhmissä (esim. munuaisten vajaatoiminta, ikä, samanaikainen hoito esim. verihiutaleiden tai P-gp:n toimintaa estävillä lääkevalmisteilla). Merkittävän verenvuodon riski suurenee tietyissä potilasryhmissä antikoagulaatiohoidon aikana. Dabigatraaniin liittyvä verenvuotoriskin suureneminen johtuu ruoansulatuskanavan verenvuodoista, jotka ilmenevät tyypillisesti ensimmäisten 3– 6 dabigatraanieteksilaattihoitokuukauden aikana.

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

Taulukossa 13 esitetään keskeisten tutkimusten (RE-COVER ja RE-COVER II) yhdistetyssä analyysissä esiintyneet verenvuototapahtumat. Tutkimukset koskivat syvien laskimotukosten ja keuhkoembolioiden hoitoa. Yhdistetyissä tutkimuksissa ensisijaisia turvallisuuden päätetapahtumia eli merkittäviä verenvuotoja, merkittäviä tai kliinisesti merkittäviä verenvuotoja ja mitä tahansa verenvuotoja oli merkitsevästi vähemmän varfariiniin verrattuna (nimellinen alfa 5 %).

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

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	**Varfariini**	**Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)**
Turvallisuusanalyysiin otetut potilaat	2 456	2 462	
Merkittävät verenvuototapahtumat	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Kallonsisäiset verenvuodot	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Merkittävät mahasuolikanavan verenvuodot	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Henkeä uhkaavat verenvuodot	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Merkittävät verenvuototapahtumat/kliinisesti merkittävät verenvuodot	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Mikä tahansa verenvuoto	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Mikä tahansa mahasuolikanavan verenvuoto	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

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

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

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

	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa	**Varfariini**	**Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 %**

			luottamusväli)
Hoitoa saaneet potilaat	1 430	1 426	
Merkittävät verenvuototapahtumat	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Kallonsisäiset verenvuodot	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Ei laskettavissa*
Merkittävät mahasuolikanavan verenvuodot	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Ei laskettavissa*
Henkeä uhkaavat verenvuodot	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Ei laskettavissa*
Merkittävät verenvuototapahtumat/kliinisesti merkittävät verenvuodot	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Mikä tahansa verenvuoto	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Mikä tahansa mahasuolikanavan verenvuoto	45 (3,1 %)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

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

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

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

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

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

Agranulosytoosi ja neutropenia

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

Pediatriset potilaat

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

Yleisesti ottaen haittavaikutusprofiilin odotetaan olevan samanlainen lapsilla ja aikuisilla.

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

Taulukkoyhteenveto haittavaikutuksista

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

Taulukko 16:Haittavaikutukset

	Esiintymistiheys
Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	**Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisilla potilailla**
Veri ja imukudos	
Anemia	Yleinen
Hemoglobiinin lasku	Melko harvinainen
Trombosytopenia	Yleinen
Hematokriitin lasku	Melko harvinainen
Neutropenia	Melko harvinainen
Agranulosytoosi	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen
Ihottuma	Yleinen
Kutina	Melko harvinainen
Anafylaktinen reaktio	Tuntematon
Angioedeema	Tuntematon
Urtikaria	Yleinen
Keuhkoputkien supistuminen	Tuntematon
Hermosto	

Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen
Verisuonisto	
Verenpurkauma	Yleinen
Verenvuoto	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Nenäverenvuoto	Yleinen
Veriyskökset	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Maha-suolikanavan verenvuoto	Melko harvinainen
Vatsakipu	Melko harvinainen
Ripuli	Yleinen
Dyspepsia	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Peräsuoliverenvuoto	Melko harvinainen
Peräpukamaverenvuoto	Tuntematon
Maha-suolikanavan haavauma, sisältäen ruokatorven haavauman	Tuntematon
Ruokatorvi- ja mahatulehdus	Melko harvinainen
Ruokatorven refluksitauti	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Nielemishäiriö	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	
Poikkeava maksan toiminta/ Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Tuntematon
Kohonnut ALAT	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Yleinen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen 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 pediatrisille potilaille kaikkiaan 7 potilaalla (2,1 %) esiintyi merkittävä verenvuototapahtuma,

5 potilaalla (1,5 %) kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ja 75 potilaalla (22,9 %) pieni verenvuototapahtuma. Verenvuototapahtumien esiintymistiheys oli yleisesti suurempi vanhimmassa ikäryhmässä (12 – < 18 vuotta: 28,6 %) kuin nuoremmissa ikäryhmissä (vastasyntyneet – < 2 vuotta: 23,3 %; 2 – < 12 vuotta: 16,2 %). Merkittävät tai vakavat vuodot saattavat sijantipaikasta riippumatta johtaa vammautumiseen, hengenvaaraan tai jopa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen lääkkeen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on tärkeää. Se mahdollistaa lääkkeen hyöty-riskisuhteen jatkuvan seurannan. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suositeltua suuremmat dabigatraanieteksilaattiannokset lisäävät potilaan verenvuodon vaaraa.

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Dabigatraanieteksilaatti on pienimolekyylinen aihiolääke, jolla ei ole lainkaan farmakologista vaikutusta. Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu dabigatraaniksi esteraasin katalysoimassa hydrolyysissa plasmassa ja maksassa. Dabigatraani on voimakas, kilpaileva, reversiibeli suora trombiinin estäjä ja pääasiallinen aktiivinen komponentti plasmassa.
Koska trombiini (seriiniproteaasi) mahdollistaa fibrinogeenin muuttumisen fibriiniksi hyytymiskaskadin aikana, sen estäminen estää trombien kehittymisen. Dabigatraani estää vapaata trombiinia, fibriinin sitoutunutta trombiinia ja trombiinin aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

ECT-testillä voidaan mitata suoraan suorien trombiinin estäjien aktiivisuutta.

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

Yleisesti voidaan olettaa, että nämä antikoagulaation aktiivisuutta mittaavat testit voivat heijastaa dabigatraanin pitoisuuksia ja voivat auttaa arvioimaan verenvuotoriskiä. Dabigatraanin pitoisuuden tai koagulaatiomäärityksen kuten APTT:n 90 % fraktiilin ylittymisen jäännöspitoisuuksilla (APTT-testin raja-arvot, ks. kohta 4.4, taulukko 5) katsotaan viittaavan suurentuneeseen verenvuotoriskiin.

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

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

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

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

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

Potilailla, jotka saivat 150 mg dabigatraanieteksilaattia kahdesti vuorokaudessa SLT:n ja KE:n hoitoon, 10–16 tunnin kuluttua annoksesta mitattu dabigatraanin jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo oli 59,7 ng/ml annosteluvälin lopussa eli 12 tunnin kuluttua dabigatraanin 150 mg:n iltaannoksesta. Vaihteluväli oli 38,6–94,5 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin vaihteluväli). Kun 150 mg dabigatraanieteksilaattia annettiin kahdesti vuorokaudessa SLT:n ja KE:n hoitoon,

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Etninen tausta

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

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

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

RE-LY-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 18 113 potilasta. Ikäkeskiarvo oli 71,5 vuotta ja $CHADS_2$-pistekeskiarvo 2,1. 64 % potilaista oli miehiä, 70 % valkoihoisia ja 16 % aasialaisia. Varfariiniryhmään satunnaistettujen potilaiden TTR-arvo eli aika hoitoalueella (INR 2–3, % koko ajasta) oli keskimäärin 64,4 % (TTR-mediaani 67 %).

RE-LY-tutkimus osoitti, että 110 mg:n annos dabigatraanieteksilaattia kahdesti vuorokaudessa oli yhtä hyvä kuin varfariini aivohalvauksen ja systeemisten embolioiden ehkäisyssä eteisvärinäpotilailla ja siihen liittyi pienempi kallonsisäisten verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen ja merkittävien

verenvuotojen riski. 150 mg:n annos kahdesti vuorokaudessa pienensi merkitsevästi iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen, verisuoniperäisten kuolemien, kallonsisäisten verenvuotojen ja kaikkien verenvuotojen riskiä verrattuna varfariiniin. Merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus oli tällä annoksella verrattavissa varfariiniin. Sydäninfarktien esiintyvyys lisääntyi hieman dabigatraaniannoksilla 110 mg ja 150 mg kahdesti vuorokaudessa varfariiniin verrattuna (riskisuhde 1,29; p = 0,0929 ja vastaavasti 1,27; p = 0,1240). INR-arvojen monitorointia parantamalla dabigatraanieteksilaatilla havaitut hyödyt suhteessa varfariiniin vähenivät.

Taulukoissa 17–19 esitetään keskeiset tulokset tutkimuksen kokonaispopulaatiossa.

Taulukko 17:Ensimmäisen aivohalvauksen tai systeemisen embolian (ensisijainen päätetapahtuma) tiedot RE-LY-tutkimuksen aikana

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

%: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

Taulukko 18:Ensimmäisten iskeemisten tai hemorragisten aivohalvausten tiedot RE-LYtutkimuksen aikana

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

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

%: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

Taulukko 19:Kokonaiseloonjääminen ja kardiovaskulaarinen eloonjääminen RE-LYtutkimuksen aikana

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

%: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

Taulukoissa 20–21 esitetään ensisijaisten tehon ja turvallisuuden päätetapahtumien tulokset eri alaryhmissä. Ensisijaisen päätetapahtuman (aivohalvaus ja systeeminen embolia) suhteen riskisuhteet olivat kaikissa alaryhmissä (ikä, paino, sukupuoli, munuaistoiminta, etninen tausta jne.) verrattavissa varfariiniin.

Taulukko 20:Aivohalvauksen/systeemisen embolian riskisuhde ja 95 % luottamusväli eri alaryhmissä

Päätetapahtuma	**Dabigatraanieteksilaatti 110 mg kahdesti vuorokaudessa vs. varfariini**	**Dabigatraanieteksilaatti 150 mg kahdesti vuorokaudessa vs. varfariini**

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

Ensisijaisen turvallisuuden päätetapahtuman, merkittävien verenvuotojen, kohdalla havaittiin, että ikä vaikutti hoitovaikutukseen. Dabigatraanin suhteellinen verenvuotoriski varfariiniin verrattuna suureni iän myötä. Suhteellinen riski oli suurin 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Samanaikainen verihiutaleiden toimintaan vaikuttavan ASAn tai klopidogreelin käyttö noin kaksinkertaistaa merkittävien vuototapahtumien määrän sekä dabigatraanieteksilaatilla että varfariinilla. Munuaistoiminta ja $CHADS_2$-pisteet eivät vaikuttaneet hoitovaikutukseen.

Taulukko 21:Merkittävien verenvuotojen riskisuhde ja 95 % luottamusväli eri alaryhmissä

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

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

RE-LY-jatkotutkimus (RELY-ABLE) toi lisää turvallisuustietoa potilasjoukosta, joka jatkoi dabigatraanieteksilaatin käyttöä samalla annoksella kuin RE-LY-tutkimuksessa. Potilaat, jotka eivät olleet pysyvästi lopettaneet tutkimuslääkitystä viimeiseen RE-LY-tutkimuskäyntiin mennessä, soveltuivat RELY-ABLE-tutkimukseen. Tutkimukseen osallistuneet potilaat jatkoivat samalla RE-LYtutkimuksessa satunnaistetulla, kaksoissokkoutetulla dabigatraanieteksilaattiannoksella pisimmillään 43 kuukauden pituisen seurantajakson ajan RE-LY-tutkimuksen jälkeen (RE-LY + RELY-ABLE-kokonaisseuranta-ajan keskiarvo 4,5 vuotta). Tutkimukseen osallistui 5 897 potilasta, mikä kattoi 49 % potilaista, jotka olivat alun perin satunnaistettuja saamaan dabigatraanieteksilaattia RE-LY-tutkimuksessa, ja 86 % RELY-ABLE-tutkimukseen soveltuneista potilaista. Dabigatraanieteksilaatin pitkäaikainen turvallisuusprofiili vahvistettiin molemmille tutkimusannoksille (110 mg kahdesti vuorokaudessa ja 150 mg kahdesti vuorokaudessa) 2,5 vuoden jatkohoidon aikana RELY-ABLE-tutkimuksessa, jolloin pisin altistusaika oli yli 6 vuotta (kokonaisaltistuminen RE-LY + RELY-ABLE). Uusia turvallisuuslöydöksiä ei havaittu. Päätetapahtumien määrät, mukaan lukien

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

Tiedot non-interventiotutkimuksista

Non-interventiotutkimuksessa (GLORIA-AF, toinen vaihe) kerättiin prospektiivisesti tietoa turvallisuudesta ja tehokkuudesta potilailla, joilla on vasta diagnosoitu ei-läppäperäinen eteisvärinä ja jotka saivat dabigatraanieteksilaattia tosielämän asetelmassa. Tutkimukseen osallistui 4 859 dabigatraanieteksilaattia saavaa potilasta (55 % sai 150 mg kahdesti vuorokaudessa, 43 % sai 110 mg kahdesti vuorokaudessa ja 2 % sai 75 mg kahdesti vuorokaudessa). Potilaita seurattiin 2 vuoden ajan. Keskimääräiset $CHADS_2$-pisteet olivat 1,9 ja HAS-BLED-pisteet 1,2. Hoidon aikainen seuranta-aika oli keskimäärin 18,3 kuukautta. Merkittävien verenvuotojen esiintyvyys oli 0,97/100 potilasvuotta. Henkeä uhkaavien verenvuotojen raportoitu esiintyvyys oli 0,46/100 potilasvuotta, kallonsisäisten verenvuotojen 0,17/100 potilasvuotta ja ruoansulatuskanavan verenvuotojen 0,60/100 potilasvuotta. Aivohalvauksen esiintyvyys oli 0,65/100 potilasvuotta.

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

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

Potilaat, joille tehdään katetriablaatio eteisvärinän vuoksi

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, avoimessa, eksploratiivisessa monikeskustutkimuksessa, jossa päätetapahtuma-arviointi vahvistettiin sokkoutetusti ja keskitetysti (RE-CIRCUIT), tutkittiin 704 potilasta, jotka saivat vakiintunutta antikoagulaatiohoitoa. Tutkimus vertaili keskeytymätöntä dabigatraanieteksilaattihoitoa annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa keskeytymättömään INR-kontrolloituun varfariinihoitoon kohtauksittaisen tai jatkuvan eteisvärinän katetriablaatiossa. Tutkimukseen osallistuneista 704 potilaasta 317:lle tehtiin eteisvärinäablaatio dabigatraanihoitoa keskeyttämättä ja 318:lle tehtiin eteisvärinäablaatio varfariinihoitoa keskeyttämättä. Ennen katetriablaatiota kaikille potilaille tehtiin ruokatorven kautta sydämen kaikututkimus (transesofageaalinen kaikukardiografia, TEE). Ensisijainen tulos (vahvistettu merkittävä vuoto ISTH-kriteereiden mukaan) ilmeni viidellä (1,6 %) potilaalla dabigatraanieteksilaattiryhmässä ja 22:lla (6,9 %) potilaalla varfariiniryhmässä (riskiero -5,3 %; 95 % luottamusväli -8,4; -2,2; P = 0,0009). Dabigatraanieteksilaattiryhmässä ei ilmaantunut aivohalvauksia/systeemisiä embolioita/ohimeneviä aivoverenkiertohäiriötapahtumia (yhdistelmä). Varfariiniryhmässä todettiin yksi ohimenevä aivoverenkiertohäiriötapaus ablaation tekemisestä 8 viikkoa ablaation jälkeiseen aikaan asti. Tämä eksploratiivinen tutkimus osoitti, että dabigatraanieteksilaattiin liittyi merkittävien vuototapahtumien määrän merkittävää vähenemistä verrattuna INR-kontrolloituun varfariiniin ablaatiotilanteissa.

Potilaat, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) ja stenttaus

Avoimessa, prospektiivisessa, satunnaistetussa, sokkoutetussa päätetapahtumatutkimuksessa (PROBE) (faasi IIIb), jossa arvioitiin dabigatraanieteksilaatilla (110 mg tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa) ja klopidogreelillä tai tikagrelorilla (P2Y12-salpaaja) toteutettua kaksoishoitoa verrattuna varfariinilla (mukautettu INR-arvoon 2,0–3,0) sekä klopidogreelillä tai tikagrelorilla ja asetyylisalisyylihapolla

toteutettuun kolmoishoitoon 2 725 potilaalle, joilla oli ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joille tehtiin PCI ja stenttaus (RE-DUAL PCI). Potilaat satunnaistettiin saamaan dabigatraanieteksilaattia 110 mg kahdesti vuorokaudessa kaksoishoidon osana, dabigatraanieteksilaattia 150 mg kahdesti vuorokaudessa kaksoishoidon osana tai varfariinia kolmoishoidon osana. Yhdysvaltojen ulkopuolella iäkkäät potilaat (≥ 80-vuotiaat kaikissa maissa, ≥ 70-vuotiaat Japanissa) satunnaistettiin dabigatraanieteksilaattia 110 mg kaksoishoidon osana saavaan ryhmään tai varfariinia kolmoishoidon osana saavaan ryhmään. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty päätetapahtuma, joka koostui ISTH:n määritelmän mukaisista merkittävistä verenvuodoista tai kliinisesti relevantista eimerkittävästä verenvuototapahtumasta.

Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli 15,4 % (151 potilasta) dabigatraanieteksilaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 26,9 % (264 potilasta) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,52; 95 % luottamusväli 0,42; 0,63; P < 0,0001 yhdenveroisuudelle ja P < 0,0001 paremmuudelle). Vastaava ilmaantuvuus oli 20,2 % (154 potilasta) dabigatraanieteksilaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 25,7 % (196 potilasta) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,72; 95 % luottamusväli 0,58; 0,88; P < 0,0001 yhdenveroisuudelle ja P = 0,002 paremmuudelle). Kuvailevan analyysin osana merkittävät TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) -verenvuototapahtumat olivat harvinaisempia molemmissa dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneissa ryhmissä verrattuna ryhmään, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana: 14 tapahtumaa (1,4 %) dabigatraanieteksilaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 37 tapahtumaa (3,8 %) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,37; 95 % luottamusväli 0,20; 0,68; P = 0,002) ja 16 tapahtumaa (2,1 %) dabigatraanieteksilaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 30 tapahtumaa (3,9 %) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,51; 95 % luottamusväli 0,28; 0,93; P = 0,03). Molemmissa dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneissa ryhmissä esiintyi vähemmän kallonsisäisiä aivoverenvuotoja kuin vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana: 3 tapahtumaa (0,3 %) dabigatraanieteksilaattia 110 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 10 tapahtumaa (1,0 %) varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (riskisuhde 0,30; 95 % luottamusväli 0,08; 1,07; P = 0,06) ja 1 tapahtuma (0,1 %) dabigatraanieteksilaattia 150 mg kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä vs. 8 tapahtumaa (1,0 %) vastaavassa ryhmässä, joka oli saanut varfariinia kolmoishoidon osana (riskisuhde 0,12; 95 % luottamusväli 0,02; 0,98; P = 0,047). Kuolemasta, tromboembolisista tapahtumista (sydäninfarkti, aivohalvaus tai systeeminen embolia) tai suunnittelemattomasta revaskularisaatiosta koostuvan yhdistetyn tehon päätetapahtuman ilmaantuvuus kahdessa dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneessa ryhmässä yhteensä ei ollut suurempi kuin varfariinia kolmoishoidon osana saaneessa ryhmässä (13,7 % vs. vastaavasti 13,4 %; riskisuhde 1,04; 95 % luottamusväli 0,84; 1,29; P = 0,0047 yhdenveroisuudelle). Kummankaan dabigatraanieteksilaattia kaksoishoidon osana saaneen ryhmän ja varfariinikolmoishoidon välillä ei ollut tilastollisia eroja tehon päätetapahtumien yksittäisten osa-alueiden suhteen.

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

<u>Syvän laskimotukoksen (SLT) ja keuhkoembolian (KE) hoito aikuisille (SLT:n/KE:n hoito)</u>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

23:Ensisijaisten ja toissijaisten tehon päätetapahtumien analyysi (laskimotromboembolia sisältää SLT:n ja/tai KE:n) RE-MEDY-tutkimuksen hoidon jälkeisen jakson loppuun asti

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

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

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

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

24:Ensisijaisten ja toissijaisten tehon päätetapahtumien analyysi (laskimotromboembolia sisältää SLT:n ja/tai KE:n) RE-SONATE-tutkimuksen hoidon jälkeisen jakson loppuun asti.

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

Kliiniset tutkimukset tromboembolian ehkäisyssä potilailla, joilla on sydämen tekoläppä

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

Pediatriset potilaat

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

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

Laskimotromboembolioiden hoito ja uusiutumisen ehkäisy pediatrisille potilaille

DIVERSITY-tutkimuksessa pyrittiin osoittamaan dabigatraanieteksilaattihoidon teho ja turvallisuus laskimotromboembolian hoidossa tavanomaiseen hoitoon verrattuna pediatrisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimus oli avoin, satunnaistettu, rinnakkaisryhmissä toteutettu vertailukelpoisuustutkimus (non-inferiority study). Tutkimukseen osallistuneet potilaat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko dabigatraanieteksilaattia 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, laskimotromboembolian uusiutumattomuus sekä se, että laskimotromboemboliaan ei liity kuolleisuutta. Poissulkukriteereihin kuuluivat aktiivinen meningiitti, enkefaliitti ja kallonsisäinen paise.

Tutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 267 potilasta. Tästä joukosta 176 potilasta sai 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:stä satunnaistetusta potilaasta yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman kriteerit (trombin täydellinen liukeneminen, laskimotromboembolian uusiutumattomuus sekä se, että laskimotromboemboliaan 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. Kolmen ikäryhmän mukaan tarkasteltuna ensisijaisen tehon päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden osuudet dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneista ja tavanomaista hoitoa saaneista olivat 13/22 (59,1 %) ja 7/13 (53,8 %) ikäryhmässä vastasyntyneet – < 2-vuotiaat, 21/43 (48,8 %) ja 12/21 (57,1 %) ikäryhmässä 2 – < 12-vuotiaat sekä 47/112 (42,0 %) ja 19/56 (33,9 %) ikäryhmässä 12 – < 18-vuotiaat.

Vahvistetut merkittävät verenvuodot todettiin 4 potilaalla (2,3 %) dabigatraanieteksilaattihoitoa saaneiden ryhmässä ja 2 potilaalla (2,2 %) tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä. Ensimmäisen

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

Avoimessa yhden ryhmän prospektiivisessa kohorttitutkimuksessa, joka oli faasin III monikeskustutkimus (1160.108-tutkimus), arvioitiin dabigatraanieteksilaattihoidon turvallisuutta laskimotromboembolian uusiutumisen ehkäisyssä pediatrisilla potilailla vastasyntyneistä alle 18-vuotiaisiin. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaita, jotka edelleen tarvitsivat antikoagulaatiohoitoa kliinisen riskitekijän esiintymisen vuoksi käytyään läpi vahvistetun laskimotromboembolian alkuvaiheen hoidon (vähintään 3 kuukauden ajan) tai suoritettuaan DIVERSITY-tutkimuksen loppuun. Kriteerit täyttäville potilaille annettiin iän ja painon mukaan mukautettuja annoksia dabigatraanieteksilaattia ikään sopivana lääkemuotona (kapseleina, päällystettyinä rakeina tai oraaliliuoksena) siihen asti, kunnes kliininen riskitekijä poistui, tai enintään 12 kuukauden ajan. Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat laskimotromboembolian uusiutuminen, merkittävät ja pienet verenvuototapahtumat ja kuolleisuus (yleinen sekä verisuonitukoksiin tai tromboembolisiin tapahtumiin liittyvä) 6 ja 12 kuukauden kohdalla. Päätetapahtumat vahvisti riippumaton sokkoutettu vahvistustoimikunta.

Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 214 potilasta, joista 162 potilasta kuului ikäryhmään 1 (12 – < 18 vuotta), 43 potilasta ikäryhmään 2 (2 – < 12 vuotta) ja 9 potilasta ikäryhmään 3 (vastasyntynyt –< 2 vuotta). Hoitojakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu laskimotromboembolian uusiutuminen hoidon alkamista seuranneiden ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Vahvistettuja verenvuototapahtumia todettiin 48 potilaalla (22,5 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Suurin osa verenvuototapahtumista oli pieniä. Kolmella potilaalla (1,4 %) ilmeni vahvistettu merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Kolmella potilaalla (1,4 %) todettiin vahvistettu kliinisesti merkityksellinen ei-merkittävä verenvuototapahtuma ensimmäisten 12 kuukauden aikana. Hoitojakson aikana ei esiintynyt kuolemantapauksia. Posttromboottinen oireyhtymä (PTS) ilmeni tai paheni hoitojakson aikana 3 potilaalla (1,4 %) ensimmäisten 12 kuukauden aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaatti muuttuu nopeasti ja täydellisesti dabigatraaniksi, joka on aktiivinen muoto plasmassa. Aihiolääke dabigatraanieteksilaatin pilkkoutuminen esteraasin katalysoimassa hydrolyysissä aktiiviseksi komponentiksi dabigatraaniksi on pääasiallinen metaboliareaktio. Dabigatraanin absoluuttinen hyötyosuus Dabigatran etexilate-valmisteen suun kautta annon jälkeen oli noin 6,5 %. Terveille vapaaehtoisille suun kautta annetun Dabigatran etexilate-valmisteen jälkeen dabigatraanin farmakokineettiselle profiilille plasmassa on ominaista plasman dabigatraanipitoisuuksien nopea kasvu. C_{max} saavutetaan 0,5–2,0 tunnin sisällä annon jälkeen.

<u>Imeytyminen</u>

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

Ruoka ei vaikuta dabigatraanieteksilaatin hyötyosuuteen, mutta hidastaa huippupitoisuuden saavuttamista plasmassa kahdella tunnilla. C_{max} ja AUC-arvo olivat verrannollisia annokseen.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Metaboliaa ja dabigatraanin erittymistä elimistöstä tutkittiin yksittäisen radioaktiivisesti leimatun dabigatraaniannoksen suonensisäisen annon jälkeen terveillä miespuolisilla henkilöillä. Suonensisäisen annon jälkeen dabigatraanista johdettu radioaktiivisuus eliminoitui pääasiallisesti virtsaan (85 %). Ulosteen kautta elimistöstä poistui noin 6 % annetusta annoksesta. Radioaktiivisuuden kokonaissaalis vaihteli 88–94 % annetusta annoksesta 168 tuntia annon jälkeen. Dabigatraani konjugoituu muodostaen farmakologisesti aktiivisia asyyliglukuronideja. Positionaalisia isomeereja on neljä, 1-O-, 2-O-, 3-O- ja 4-O-asyyliglukuronidit, joista jokaisen osuus plasman koko dabigatraanista on alle 10 %. Muiden metaboliittien merkkejä pystyttiin havaitsemaan vain erittäin herkillä analyysimenetelmillä. Dabigatraani eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsaan suunnilleen 100 ml/min nopeudella vastaten glomerulusten suodatusnopeutta.

Eliminaatio

Dabigatraanin pitoisuus plasmassa laski bieksponentiaalisesti, 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 25.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Taulukko 25:Kokonaisdabigatraanin puoliintumisaika terveillä henkilöillä ja henkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Glomerulusten suodatusnopeus (kreatiniinipuhdistuma) (ml/min)	Geometrinen 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 prospektiivisessa, avoimessa ja satunnaistetussa farmakokineettisessä tutkimuksessa ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) ja jotka saivat dabigatraanieteksilaattia 75 mg kahdesti vuorokaudessa. Tällä hoidolla jäännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo oli 155 ng/ml (gCV 76,9 %) mitattuna juuri ennen seuraavan annoksen antamista ja huippupitoisuuden geometrinen keskiarvo 202 ng/ml (gCV 70,6 %) mitattuna kaksi tuntia viimeisen annoksen antamisesta.

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

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

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

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

Iäkkäät potilaat

Erityiset farmakokineettiset faasin I tutkimukset iäkkäillä osoittivat 40–60 % lisäyksen AUC:ssa ja yli 25 % lisäyksen C_{max}:issa verrattuna nuoriin henkilöihin. RE-LY-tutkimus vahvisti, että ikä vaikuttaa dabigatraanialtistukseen. 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla dabigatraanin jäännöspitoisuudet olivat noin 31 % suuremmat ja alle 65-vuotiailla taas noin 22 % pienemmät kuin 65–75-vuotiailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

Ruumiinpaino

Dabigatraanin jäännöspitoisuudet olivat yli 100 kg painavilla aikuispotilailla noin 20 % pienemmät kuin 50–100 kg painavilla. Valtaosa potilaista (80,8%) kuului ≥ 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

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

Etninen tausta

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

Pediatriset potilaat

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

Dabigatraanieteksilaattimesilaatin aktiivinen osa dabigatraani säilyy pitkään ympäristössä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Viinihappo
Hydroksipropyyliselluloosa
Talkki
Hypromelloosi

Kapselin kuori

Indigokarmiini (E132)
Kaliumkloridi
Karrageeni
Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus:
Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus

OPA-Alu-PVC/Alu-läpipainopakkaus, joka sisältää 30, 60 tai 180 kovaa kapselia.

OPA-Alu-PVC/Alu perforoidut kerta-annosläpipainopakkaukset, joissa on 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 tai 180 x 1 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1769/016EU/1/23/1769/017
EU/1/23/1769/018
EU/1/23/1769/019
EU/1/23/1769/020
EU/1/23/1769/021
EU/1/23/1769/022
EU/1/23/1769/023

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 helmikuu 2024
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet) – Dabigatran etexilate Leon Farma kapselit:

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPAIN

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija toimittaa jokaista käyttöaihetta koskevan koulutuspaketin, joka on suunnattu kaikille lääkäreille, joiden voidaan olettaa määräävän/käyttävän Dabigatran etexilate Leon Farma. Tämän koulutuspaketin tarkoituksena on lisätä tietoisuutta mahdollisesta verenvuotoriskistä Dabigatran etexilate Leon Farma-hoidon aikana sekä tarjota ohjeita riskin hallitsemiseksi.

Myyntiluvan haltijan on hyväksytettävä koulutusmateriaalin sisältö ja muoto yhdessä tiedotussuunnitelman kanssa kansallisella toimivaltaisella viranomaisella ennen koulutuspaketin

jakelua. Koulutuspaketin on oltava saatavilla jäsenvaltiossa jakelua varten kaikkiin käyttöaiheisiin ennen markkinoille tuloa.

Lääkärin koulutuspaketin tulee sisältää:

- Valmisteyhteenveto
- Lääkkeen määrääjän oppaat
- Potilaskortteja

Lääkkeen määrääjän oppaan tulee sisältää seuraavat keskeiset turvallisuusohjeet:

- Yksityiskohtaiset tiedot väestöstä, jolla on mahdollisesti korkeampi verenvuotoriski
- Tieto lääkevalmisteista, jotka ovat vasta-aiheisia tai joita pitää käyttää varoen suurentuneen verenvuotoriskin ja/tai suurentuneen dabigatraanialtistuksen vuoksi
- Vasta-aiheinen potilaille, joilla on antikoagulaatiohoitoa vaativa sydämen tekoläppä
- Annostelutaulukot eri lääkemuodoille (vain pediatrinen laskimotromboembolia)
- Suositus munuaisten toiminnan arvioimisesta
- Suositukset annosten pienentämisestä riskiryhmään kuuluvien henkilöiden kohdalla (vain aikuisten käyttöaiheet)
- Yliannostustilanteiden hallinta
- Hyytymiskokeiden käyttö ja tulkinta
- Kaikille potilaille/huoltajille on annettava potilaskortti, ja heille on ohjeistettava:
    - verenvuodon merkit ja oireet sekä ohjeet siitä, milloin tulee hakeutua terveydenhoitohenkilöstön hoitoon
    - hoito-ohjeiden noudattamisen tärkeys
    - potilaskortin mukana pitämisen välttämättömyys kaikkina aikoina
    - kaikkien potilaan käytössä olevien lääkkeiden ilmoittamisen tärkeys terveydenhoitohenkilökunnalle
    - Dabigatran etexilate Leon Farman käytöstä ilmoittamisen tärkeys terveydenhoitohenkilökunnalle potilaan joutuessa mihin tahansa leikkaukseen tai invasiiviseen toimenpiteeseen.
- Ohje, kuinka Dabigatran etexilate Leon Farma otetaan

Myyntiluvan haltija toimittaa myös jokaisessa lääkevalmisteen pakkauksessa potilaskortin, jonka teksti on liitteessä III.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO FOLIOPAKKAUKSELLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg kovat kapselit

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg kovat kapselit

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg kovat kapselit

dabigatraanieteksilaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 75 mg dabigatraanieteksilaattia (mesilaattina).

Jokainen kova kapseli sisältää 110 mg dabigatraanieteksilaattia (mesilaattina).

Jokainen kova kapseli sisältää 150 mg dabigatraanieteksilaattia (mesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kova kapseli

10 kova kapseli
30 kova kapseli
60 kova kapseli
180 kova kapseli
10 x 1 kova kapseli
30 x 1 kova kapseli
60 x 1 kova kapseli
100 x 1 kova kapseli
180 x 1 hard capsules

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nielaise kapseli kokonaisena. Älä pureskele tai riko kapselia.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Sisältää potilaskortin.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

75 mg kovat kapselit

EU/1/23/1769/001 10 kapselia
EU/1/23/1769/002 10 x 1 kapseliayksittäispakattu)
EU/1/23/1769/003 30 kapselia
EU/1/23/1769/004 30 x 1 kapselia (yksittäispakattu)
EU/1/23/1769/005 60 kapselia
EU/1/23/1769/006 60 x 1 kapselia (yksittäispakattu)

110 mg kovat kapselit

EU/1/23/1769/007 10 kapselia
EU/1/23/1769/008 10 x 1 kapselia (yksittäispakattu)
EU/1/23/1769/009 30 kapselia

EU/1/23/1769/010 30 x 1 kapselia (yksittäispakattu)
EU/1/23/1769/011 60 kapselia
EU/1/23/1769/012 60 x 1 kapselia (yksittäispakattu)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 kapselia (yksittäispakattu)
EU/1/23/1769/014 180 kapselia
EU/1/23/1769/015 180 x 1 kapselia (yksittäispakattu)

150 mg kovat kapselit

EU/1/23/1769/016 10 x 1 kapselia (yksittäispakattu)
EU/1/23/1769/017 30 kapselia
EU/1/23/1769/018 30 x 1 kapselia (yksittäispakattu)
EU/1/23/1769/019 60 kapselia
EU/1/23/1769/020 60 x 1 kapselia (yksittäispakattus)
EU/1/23/1769/021 100 x 1 kapselia (yksittäispakattu)
EU/1/23/1769/022 180 kapselia
EU/1/23/1769/023 180 x 1 kapselia (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

FOLIOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg kovat kapselit

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg kovat kapselit

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg kovat kapselit

dabigatraanieteksilaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Laboratorios León Farma S.A

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg kovat kapselit
dabigatraanieteksilaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dabigatran etexilate Leon Farma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta
3. Miten Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dabigatran etexilate Leon Farma on ja mihin sitä käytetään

Dabigatran etexilate Leon Farma sisältää vaikuttavana aineena dabigatraanieteksilaattia ja kuuluu veren hyytymistä estävien lääkkeiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä elimistön ainetta, joka on osallisena veritulppien muodostumisessa.

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta käytetään aikuisille:
- estämään veritulppien muodostumista verisuonissa polven tai lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen.

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta käytetään lapsille:
- veritulppien hoitoon ja veritulppien uusiutumisen ehkäisyyn.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta

Älä ota Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta

- jos olet allerginen dabigatraanieteksilaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- jos sinulla on parhaillaan verenvuotoa.
- jos sinulla on elimen vaurio, joka lisää vakavan verenvuodon vaaraa (esim. mahahaava, aivovamma tai aivoverenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus).
- jos tiedät, että sinulla on lisääntynyt taipumus saada verenvuotoja. Tämä voi olla synnynnäistä, johtua tuntemattomasta syystä tai olla muiden lääkkeiden aiheuttamaa.

- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (kuten varfariinia, rivaroksabaania, apiksabaania tai hepariinia), paitsi silloin kun antikoagulaatiohoitoa ollaan vaihtamassa, tai kun sinulla on avattu laskimo- tai valtimoyhteys ja saat hepariinia tämän auki pitämiseksi, tai kun sydämesi syke palautetaan normaaliksi toimenpiteellä, jota kutsutaan eteisvärinän vuoksi tehtäväksi katetriablaatioksi.
- jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta tai sinulla on maksasairaus, joka voi mahdollisesti johtaa kuolemaan.
- jos käytät suun kautta otettavaa ketokonatsolia tai itrakonatsolia, sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä.
- jos käytät suun kautta otettavaa siklosporiinia, elinsiirron jälkeen käytettävää lääkettä hylkimisreaktion estämiseksi.
- jos käytät dronedaronia, lääkettä jota käytetään epäsäännöllisen sydämen rytmin hoitoon.
- jos käytät yhdistelmävalmistetta, joka sisältää hepatiitti C:n hoitoon käytettäviä viruslääkkeitä glekapreviiria ja pibrentasviiria.
- jos sinulle on asennettu sydämen tekoläppä, joka vaatii pysyvää verenohennushoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita. Saatat myös joutua keskustelemaan lääkärin kanssa tämän lääkehoidon aikana, jos sinulle tulee oireita tai jos menet leikkaukseen.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut jokin sairaustila tai sairaus, etenkin jokin seuraavista:

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten:
    - jos sinulla on ollut äskettäin verenvuotoa
    - jos sinulle on tehty biopsia (koepalan ottaminen) viimeisen kuukauden aikana
    - jos sinulla on ollut vakava vamma (esim. luunmurtuma, pään vamma tai jokin kirurgista hoitoa vaativa vamma)
    - jos sinulla on ruokatorvi- tai mahatulehdus
    - jos sinulla on närästystä (mahahappoa nousee ruokatorveen)
    - jos saat lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuodon vaaraa. Ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Dabigatran etexilate Leon Farma” alla
    - jos käytät tulehduskipulääkkeitä kuten diklofenaakki, ibuprofeeni, piroksikaami
    - jos kärsit sydäntulehduksesta (bakteeritulehdus sydämen sisäkalvossa)
    - jos tiedät kärsiväsi heikentyneestä munuaisten toiminnasta, tai jos kärsit kuivumisen oireista, kuten janon tunteesta ja vähentyneestä virtsamäärästä, ja virtsan väri on tumma (väkevää virtsaa) tai virtsa vaahtoaa
    - jos olet yli 75-vuotias
    - jos olet aikuinen ja painat 50 kg tai vähemmän
    - vain jos valmistetta käytetään lapsille: jos lapsella on infektio aivojen ympärillä tai aivoissa.

- jos sinulla on ollut sydänkohtaus tai jos sinulla on todettu sairaus, joka lisää riskiä saada sydänkohtaus.

- jos sinulla on maksasairaus, johon liittyy muutoksia verikokeissa. Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Ole erityisen varovainen Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselien suhteen

- jos tarvitset leikkaushoitoa:

Tällöin Dabigatran etexilate Leon Farma-hoito on keskeytettävä väliaikaisesti, koska verenvuotoriski on suurentunut leikkauksen aikana ja heti sen jälkeen. On hyvin tärkeää, että Dabigatran etexilate

Leon Farma-kapseleita otetaan täsmälleen lääkärin määräämään aikaan ennen leikkausta ja sen jälkeen.

- jos selkärankaasi laitetaan leikkauksen yhteydessä katetri tai ruiskutetaan lääkettä (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutusta tai kivunlievitystä varten):

    - on hyvin tärkeää, että Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita otetaan täsmälleen lääkärin määräämään aikaan ennen leikkausta ja sen jälkeen.
    - kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulla esiintyy jalkojen puutumista tai heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä puudutuksen jälkeen, sillä kiireellinen hoito on tarpeen.

- jos kaadut tai loukkaat itsesi hoidon aikana, varsinkin jos lyöt pääsi. Ota silloin välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa joutua tutkimaan sinut, koska sinulla voi olla suurentunut verenvuotoriski.

- jos tiedät, että sinulla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopiiko jokin toinen hoito sinulle paremmin.

Muut lääkevalmisteet ja Dabigatran etexilate Leon Farma

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. **On erityisen tärkeää kertoa lääkärille seuraavien lääkkeiden käytöstä, ennen kuin käytät Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita:**

- Veren hyytymistä estävät lääkkeet (esim. varfariini, fenprokumoni, asenokumaroli, hepariini, klopidogreeli, prasugreeli, tikagrelori, rivaroksabaani, asetyylisalisyylihappo)
- Sieni-infektiolääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli), ellei niitä annostella ainoastaan iholle
- Epäsäännöllisen sydämen rytmin hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. amiodaroni, dronedaroni, kinidiini ja verapamiili).
  Jos käytät amiodaronia, kinidiiniä tai verapamiilia sisältäviä lääkkeitä, lääkärisi voi määrätä sinulle pienemmän Dabigatran etexilate Leon Farma-annoksen sen mukaan, mihin se on sinulle määrätty. Ks. kohta 3.
- Elinsiirron jälkeen hylkimisreaktion estämiseksi käytettävät lääkkeet (esim. takrolimuusi tai siklosporiini)
- Yhdistelmävalmiste, joka sisältää glekapreviiria ja pibrentasviiria (hepatiitti C:n hoitoon käytettävä viruslääke)
- Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni, diklofenaakki)
- Mäkikuisma, rohdosvalmiste masennuksen hoitoon
- Masennuslääkkeet, joita kutsutaan selektiivisiksi serotoniinin takaisinoton estäjiksi tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiksi
- Rifampisiini ja klaritromysiini (antibiootteja)
- Viruslääkkeet AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri)
- Tietyt epilepsian hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini)

Raskaus ja imetys

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen vaikutuksia raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tunneta. Sinun ei pidä ottaa tätä lääkettä, jos olet raskaana, ellei lääkärisi kerro, että se on turvallista. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemista käyttäessäsi Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita.

Sinun ei pidä imettää käyttäessäsi Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteella ei ole tunnettuja vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta otetaan

Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina.

Muut lääkemuodot voivat olla sopivampia annettavaksi tälle väestöryhmälle, kuten päällystetyt rakeet, joita voidaan käyttää alle 12-vuotiaille lapsille heti, kun lapsi pystyy nielemään pehmeää ruokaa.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Ota Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita ohjeiden mukaan seuraavasti:

Veritulpan ehkäisy polven tai lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen

Suositeltu annos on **220 mg kerran vuorokaudessa** (kaksi 110 mg:n kapselia).

Jos **munuaistesi toiminta on heikentynyt** alle puoleen tai jos olet **75-vuotias tai vanhempi**, suositeltu annos on **150 mg kerran vuorokaudessa** (kaksi 75 mg:n kapselia).

Jos otat **amiodaronia, kinidiiniä tai verapamiilia** sisältäviä lääkkeitä, suositeltu annos on **150 mg kerran vuorokaudessa** (kaksi 75 mg:n kapselia).

Jos otat **verapamiilia sisältäviä lääkkeitä ja munuaistesi toiminta on heikentynyt** alle puoleen, Dabigatran etexilate Leon Farma-annoksesi pitää pienentää **75 mg:aan**, koska verenvuotoriskisi voi olla lisääntynyt.
Kummassakaan leikkaustyypissä ei Dabigatran etexilate Leon Farma-hoitoa pidä aloittaa, jos leikkauskohdassa on verenvuotoa. Jos hoitoa ei pystytä aloittamaan vasta kuin leikkauksen jälkeisenä päivänä, annostus pitää aloittaa 2 kapselilla kerran vuorokaudessa.

Polven tekonivelleikkauksen jälkeen

Aloita Dabigatran etexilate Leon Farma-hoito yhdellä kapselilla 1–4 tunnin kuluessa leikkauksen päätyttyä. Tämän jälkeen otetaan kaksi kapselia kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan.

Lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen

Aloita Dabigatran etexilate Leon Farma-hoito yhdellä kapselilla 1–4 tunnin kuluessa leikkauksen päätyttyä. Tämän jälkeen otetaan kaksi kapselia kerran vuorokaudessa 28–35 vuorokauden ajan.

Veritulppien hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy lapsille

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmiste otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, yksi annos aamulla ja yksi illalla. Annokset otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan. Annosvälin on oltava mahdollisimman lähellä 12 tuntia.

Suositeltu annos riippuu potilaan painosta ja iästä. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen. Lääkäri voi muuttaa annosta myöhemmin hoidon aikana. Jatka kaikkien muiden sinulle määrättyjen lääkkeiden käyttöä, paitsi jos lääkäri kehottaa lopettamaan jonkin lääkkeen käytön.

Taulukossa 1 esitetään Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen kerta-annokset ja kokonaisvuorokausiannokset milligrammoina (mg). Annokset riippuvat potilaan painosta (kg) ja iästä (vuosina).

Taulukko 1:Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselien annostaulukko

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

Kerta-annokset, jotka vaativat useampien kapselien yhdistelmiä:

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

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

220 mg: kaksi 110 mg:n kapselia

185 mg: yksi 75 mg:n kapseli ja yksi 110 mg:n kapseli

150 mg: yksi 150 mg:n kapseli tai
kaksi 75 mg:n kapselia

Miten Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita otetaan

Dabigatran etexilate Leon Farma voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Kapseli niellään kokonaisena vesilasillisen kera, jotta varmistetaan lääkkeen kulkeutuminen mahaan. Älä riko tai pureskele kapselia äläkä tyhjennä kapselin sisältöä, koska se voi lisätä verenvuodon riskiä.

Veren hyytymistä estävän lääkityksen vaihto

Älä muuta veren hyytymistä estävää lääkitystäsi, ellet ole saanut tarkkoja ohjeita lääkäriltäsi.

Jos otat enemmän Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta kuin sinun pitäisi

Liian suurten lääkeannosten ottaminen suurentaa verenvuodon vaaraa. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liian monta kapselia. Erityisiä hoitovaihtoehtoja on olemassa.

Jos unohdat ottaa Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta

<u>Veritulpan ehkäisy polven tai lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen</u>

Jatka jäljellä olevalla päivittäisellä annoksella Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita samaan aikaan seuraavana päivänä.
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Veritulppien hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy lapsille

Unohtunut annos voidaan vielä ottaa, jos seuraavaan annokseen on vähintään 6 tuntia.
Jätä unohtunut annos väliin, jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia.
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen oton

Ota Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita täsmälleen ohjeiden mukaisesti. Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä veritulpan riski voi suurentua jos hoito lopetetaan liian aikaisin. Ota yhteyttä lääkäriisi, jos sinulla esiintyy ruoansulatushäiriöitä Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleiden ottamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Dabigatran etexilate Leon Farma vaikuttaa veren hyytymiseen, joten suurin osa haittavaikutuksista liittyy mustelmien tai verenvuodon kaltaisiin oireisiin. Merkittäviä tai vakavia vuotoja saattaa esiintyä. Nämä ovat vakavimpia haittavaikutuksia ja riippumatta sijaintipaikasta saattavat olla invalidisoivia, henkeä uhkaavia tai jopa johtaa kuolemaan. Verenvuotoa ei ole aina helppoa huomata.
Jos sinulla on mitä tahansa verenvuotoa, joka ei lopu itsestään tai jos sinulla on oireita voimakkaasta verenvuodosta (voimakas heikotus, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus), kysy neuvoa lääkäriltäsi välittömästi. Lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai vaihtaa lääkityksesi. Kerro lääkärille välittömästi, jos saat vakavan allergisen reaktion, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta.

Mahdolliset haittavaikutukset on lueteltu alla ja ne on ryhmitelty esiintymistodennäköisyytensä perusteella.

Veritulpan ehkäisy polven tai lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):
- Hemoglobiinin määrän väheneminen veressä (punasolujen sisältämä aine)
- Epänormaalit laboratorioarvot maksan toimintakokeissa

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):
- Verenvuoto nenästä mahaan tai suolistoon, peniksestä/emättimestä tai virtsateistä (sisältäen veren esiintymisen virtsassa, mikä värjää virtsan vaaleanpunaiseksi tai punaiseksi), peräpukamista, peräsuolesta, ihonalainen verenvuoto, verenvuoto niveleen, vammasta, vamman jälkeen tai toimenpiteen jälkeen
- Mustelmien muodostuminen tai mustelmien esiintyminen toimenpiteen jälkeen
- Laboratoriokokeissa havaittu veri ulosteessa
- Veren punasolujen määrän väheneminen
- Verisolujen osuuden väheneminen
- Allerginen reaktio
- Oksentelu
- Löysä vatsa, ripuli
- Pahoinvointi
- Haavan erittäminen (nesteen tihkuminen leikkaushaavasta)

- Maksaentsyymiarvojen suureneminen
- Ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus maksavaivojen tai veriarvojen muutosten vuoksi

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):
- Verenvuoto
- Verenvuoto aivoissa, leikkausviillosta, pistoskohdasta tai kohdasta, jossa katetri yhdistyy suoneen
- Verinen erite kohdassa, jossa katetri yhdistyy suoneen
- Veren yskiminen tai veriset yskökset
- Verihiutaleiden määrän väheneminen veressä
- Veren punasolujen määrän väheneminen toimenpiteen jälkeen
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen tai kurkun turpoamista
- Allergisen reaktion aiheuttama ihottuma, joka ilmenee tummanpunaisina, kohonneina, kutisevina paukamina
- Äkillinen ihomuutos, joka vaikuttaa ihon väriin ja ulkonäköön
- Kutina
- Maha- tai suolistohaava (myös ruokatorven haava)
- Ruokatorvi- ja mahatulehdus
- Mahahapon nousu ruokatorveen
- Maha- tai vatsakipu
- Ruoansulatushäiriö
- Nielemisvaikeus
- Nesteen tihkuminen haavasta
- Nesteen tihkuminen haavasta toimenpiteen jälkeen

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- Hengitysvaikeudet ja hengityksen vinkuminen
- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) määrän väheneminen tai jopa puuttuminen
- Hiustenlähtö

<u>Veritulppien hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy lapsille</u>

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):
- Veren punasolujen määrän väheneminen
- Verihiutaleiden määrän väheneminen veressä
- Allergisen reaktion aiheuttama ihottuma, joka ilmenee tummanpunaisina, kohonneina, kutisevina paukamina
- Äkillinen ihomuutos, joka vaikuttaa ihon väriin ja ulkonäköön
- Mustelmien muodostuminen
- Verenvuoto nenästä
- Mahahapon nousu ruokatorveen
- Oksentelu
- Pahoinvointi
- Löysä vatsa, ripuli
- Ruoansulatushäiriö
- Hiustenlähtö
- Maksaentsyymiarvojen suureneminen

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):
- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) määrän väheneminen

- Verenvuoto mahaan tai suolistoon, aivoista, peräsuolesta, peniksestä/emättimestä tai virtsateistä (sisältäen veren esiintymisen virtsassa, mikä värjää virtsan vaaleanpunaiseksi tai punaiseksi) tai ihonalainen verenvuoto
- Hemoglobiinin määrän väheneminen veressä (punasolujen sisältämä aine)
- Verisolujen osuuden väheneminen
- Kutina
- Veren yskiminen tai veriset yskökset
- Maha- tai vatsakipu
- Ruokatorvi- ja mahatulehdus
- Allerginen reaktio
- Nielemisvaikeus
- Ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus maksavaivojen tai veriarvojen muutosten vuoksi

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) puuttuminen
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen tai kurkun turpoamista
- Hengitysvaikeudet ja hengityksen vinkuminen
- Verenvuoto
- Verenvuoto niveleen tai vammasta, leikkausviillosta, pistoskohdasta tai kohdasta, jossa katetri yhdistyy suoneen
- Verenvuoto peräpukamista
- Maha- tai suolistohaava (myös ruokatorven haava)
- Epänormaalit laboratorioarvot maksan toimintakokeissa

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit myös ilmoittaa haittavaikutuksista suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan lisää tietoa tämän lääkkeen turvallisuudesta.

5. Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai foliolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dabigatran etexilate Leon Farma sisältää

- Vaikuttava aine on dabigatraanieteksilaatti. Jokainen kova kapseli sisältää 75 mg dabigatraanieteksilaattia (mesilaattina).

- Muut aineet ovat viinihappo, hydroksipropyylisellulloosa, talkki, ja hypromelloosi.

- Kapselin kuori sisältää kaliumkloridia, karrageenia, titaanidioksidia (E171) ja hypromelloosia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Dabigatraanieteksilaatti Leon Farma 75 mg ovat kapseleita (noin 18 mm), joissa on valkoinen läpinäkymätön kansi ja valkoinen läpinäkymätön runko, täynnä vaaleankeltaisia tai kellertäviä rakeita.

Dabigatran etexilate Leon Farma on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 10, 30 tai 60 kovaa kapselia alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa.

Dabigatran etexilate Leon Farma on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 10 x 1, 30 x 1 tai 60 x 1 kovaa kapselia alumiinirei'itetyissä yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

Valmistaja
LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPAIN

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Česká republika
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Lietuva
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich
Laboratorios León Farma S.A

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tämä pakkausseloste tarkistettiin viimeksi

Muut tietolähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg kovat kapselit dabigatraanieteksilaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Dabigatran etexilate Leon Farma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta
3. Miten Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1.Mitä Dabigatran etexilate Leon Farma on ja mihin sitä käytetään

Dabigatran etexilate Leon Farma sisältää vaikuttavana aineena dabigatraanieteksilaattia ja kuuluu veren hyytymistä estävien lääkkeiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä elimistön ainetta, joka on osallisena veritulppien muodostumisessa.
Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta käytetään aikuisille:

- estämään veritulppien muodostumista verisuonissa polven tai lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen.

- estämään aivoveritulpan (aivohalvauksen) ja muiden veritulppien muodostumista, jos sinulla on ei-läppäperäiseksi eteisvärinäksi kutsuttu sydämen rytmihäiriö ja vähintään yksi lisäriskitekijä.

- veritulppien hoitoon jalkojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa sekä näiden uusiutumisen ehkäisyyn.

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta käytetään lapsille:
- veritulppien hoitoon ja veritulppien uusiutumisen ehkäisyyn.

2.Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta

Älä ota Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta

- jos olet allerginen dabigatraanieteksilaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- jos sinulla on parhaillaan verenvuotoa.

- jos sinulla on elimen vaurio, joka lisää vakavan verenvuodon vaaraa (esim. mahahaava, aivovamma tai aivoverenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus).
- jos tiedät, että sinulla on lisääntynyt taipumus saada verenvuotoja. Tämä voi olla synnynnäistä, johtua tuntemattomasta syystä tai olla muiden lääkkeiden aiheuttamaa.
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (kuten varfariinia, rivaroksabaania, apiksabaania tai hepariinia), paitsi silloin kun antikoagulaatiohoitoa ollaan vaihtamassa, tai kun sinulla on avattu laskimo- tai valtimoyhteys ja saat hepariinia tämän auki pitämiseksi, tai kun sydämesi syke palautetaan normaaliksi toimenpiteellä, jota kutsutaan eteisvärinän vuoksi tehtäväksi katetriablaatioksi.
- jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta tai sinulla on maksasairaus, joka voi mahdollisesti johtaa kuolemaan.
- jos käytät suun kautta otettavaa ketokonatsolia tai itrakonatsolia, sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä.
- jos käytät suun kautta otettavaa siklosporiinia, elinsiirron jälkeen käytettävää lääkettä hylkimisreaktion estämiseksi.
- jos käytät dronedaronia, lääkettä jota käytetään epäsäännöllisen sydämen rytmin hoitoon.
- jos käytät yhdistelmävalmistetta, joka sisältää hepatiitti C:n hoitoon käytettäviä viruslääkkeitä glekapreviiria ja pibrentasviiria.
- jos sinulle on asennettu sydämen tekoläppä, joka vaatii pysyvää verenohennushoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita. Saatat myös joutua keskustelemaan lääkärin kanssa tämän lääkehoidon aikana, jos sinulle tulee oireita tai jos menet leikkaukseen.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut jokin sairaustila tai sairaus, etenkin jokin seuraavista:

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten:
    - jos sinulla on ollut äskettäin verenvuotoa
    - jos sinulle on tehty biopsia (koepalan ottaminen) viimeisen kuukauden aikana
    - jos sinulla on ollut vakava vamma (esim. luunmurtuma, pään vamma tai jokin kirurgista hoitoa vaativa vamma)
    - jos sinulla on ruokatorvi- tai mahatulehdus
    - jos sinulla on närästystä (mahahappoa nousee ruokatorveen)
    - jos saat lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuodon vaaraa. Ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Dabigatran etexilate Leon Farma” alla
    - jos käytät tulehduskipulääkkeitä kuten diklofenaakki, ibuprofeeni, piroksikaami
    - jos kärsit sydäntulehduksesta (bakteeritulehdus sydämen sisäkalvossa)
    - jos tiedät kärsiväsi heikentyneestä munuaisten toiminnasta, tai jos kärsit kuivumisen oireista, kuten janon tunteesta ja vähentyneestä virtsamäärästä, ja virtsan väri on tumma (väkevää virtsaa) tai virtsa vaahtoaa.
    - jos olet yli 75-vuotias
    - jos olet aikuinen ja painat 50 kg tai vähemmän
    - vain jos valmistetta käytetään lapsille: jos lapsella on infektio aivojen ympärillä tai aivoissa.
- jos sinulla on ollut sydänkohtaus tai jos sinulla on todettu sairaus, joka lisää riskiä saada sydänkohtaus.

- jos sinulla on maksasairaus, johon liittyy muutoksia verikokeissa. Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Ole erityisen varovainen Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselien suhteen

- jos tarvitset leikkaushoitoa:

Tällöin Dabigatran etexilate Leon Farma-hoito on keskeytettävä väliaikaisesti, koska verenvuotoriski on suurentunut leikkauksen aikana ja heti sen jälkeen. On hyvin tärkeää, että Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita otetaan täsmälleen lääkärin määräämään aikaan ennen leikkausta ja sen jälkeen.

- jos selkärankaasi laitetaan leikkauksen yhteydessä katetri tai ruiskutetaan lääkettä (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutusta tai kivunlievitystä varten):
  - on hyvin tärkeää, että Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita otetaan täsmälleen lääkärin määräämään aikaan ennen leikkausta ja sen jälkeen.
  - kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulla esiintyy jalkojen puutumista tai heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä puudutuksen jälkeen, sillä kiireellinen hoito on tarpeen.

- jos kaadut tai loukkaat itsesi hoidon aikana, varsinkin jos lyöt pääsi. Ota silloin välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa joutua tutkimaan sinut, koska sinulla voi olla suurentunut verenvuotoriski.
- jos tiedät, että sinulla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopiiko jokin toinen hoito sinulle paremmin.

Muut lääkevalmisteet ja Dabigatran etexilate Leon Farma

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. **On erityisen tärkeää kertoa lääkärille seuraavien lääkkeiden käytöstä, ennen kuin käytät Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita:**

- Veren hyytymistä estävät lääkkeet (esim. varfariini, fenprokumoni, asenokumaroli, hepariini, klopidogreeli, prasugreeli, tikagrelori, rivaroksabaani, asetyylisalisyylihappo)
- Sieni-infektiolääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli), ellei niitä annostella ainoastaan iholle
- Epäsäännöllisen sydämen rytmin hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. amiodaroni, dronedaroni, kinidiini ja verapamiili).
  Jos käytät amiodaronia, kinidiiniä tai verapamiilia sisältäviä lääkkeitä, lääkärisi voi määrätä sinulle pienemmän Dabigatran etexilate Leon Farma-annoksen sen mukaan, mihin se on sinulle määrätty. Ks. kohta 3.
- Elinsiirron jälkeen hylkimisreaktion estämiseksi käytettävät lääkkeet (esim. takrolimuusi tai siklosporiini)
- Yhdistelmävalmiste, joka sisältää glekapreviiria ja pibrentasviiria (hepatiitti C:n hoitoon käytettävä virusläälke)
- Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni, diklofenaakki)
- Mäkikuisma, rohdosvalmiste masennuksen hoitoon
- Masennuslääkkeet, joita kutsutaan selektiivisiksi serotoniinin takaisinoton estäjiksi tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiksi
- Rifampisiini ja klaritromysiini (antibiootteja)
- Viruslääkkeet AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri)
- Tietyt epilepsian hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini)

Raskaus ja imetys

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen vaikutuksia raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tunneta. Sinun ei pidä ottaa tätä lääkettä, jos olet raskaana, ellei lääkärisi kerro, että se on turvallista. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemista käyttäessäsi Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita.
Sinun ei pidä imettää käyttäessäsi Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteella ei ole tunnettuja vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

3.Miten Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta otetaan

Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina.

- Muut lääkemuodot voivat olla sopivampia annettavaksi tälle väestöryhmälle, kuten päällystetyt rakeet, joita voidaan käyttää alle 12-vuotiaille lapsille heti, kun lapsi pystyy nielemään pehmeää ruokaa.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Ota Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita ohjeiden mukaan seuraavasti:

Veritulpan ehkäisy polven tai lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen

Suositeltu annos on **220 mg kerran vuorokaudessa** (kaksi 110 mg:n kapselia).

Jos **munuaistesi toiminta on heikentynyt** alle puoleen tai jos olet **75-vuotias tai vanhempi**, suositeltu annos on **150 mg kerran vuorokaudessa** (kaksi 75 mg:n kapselia).

Jos otat **amiodaronia, kinidiiniä tai verapamiilia** sisältäviä lääkkeitä, suositeltu annos on **150 mg kerran vuorokaudessa** (kaksi 75 mg:n kapselia).

Jos otat **verapamiilia sisältäviä lääkkeitä ja munuaistesi toiminta on heikentynyt** alle puoleen, Dabigatran etexilate Leon Farma-annoksesi pitää pienentää **75 mg:aan**, koska verenvuotoriskisi voi olla lisääntynyt.
Kummassakaan leikkaustyypissä ei hoitoa pidä aloittaa, jos leikkauskohdassa on verenvuotoa. Jos hoitoa ei pystytä aloittamaan vasta kuin leikkauksen jälkeisenä päivänä, annostus pitää aloittaa 2 kapselilla kerran vuorokaudessa.

Polven tekonivelleikkauksen jälkeen

Aloita Dabigatran etexilate Leon Farma-hoito yhdellä kapselilla 1–4 tunnin kuluessa leikkauksen päätyttyä. Tämän jälkeen otetaan kaksi kapselia kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan.

Lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen

Aloita Dabigatran etexilate Leon Farma-hoito yhdellä kapselilla 1–4 tunnin kuluessa leikkauksen päätyttyä. Tämän jälkeen otetaan kaksi kapselia kerran vuorokaudessa 28–35 vuorokauden ajan.

Aivoveritulpan ja muiden veritulppien ehkäisy rytmihäiriöpotilailla sekä veritulppien hoito jalkojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa ja näiden uusiutumisen ehkäisy

Suositusannos on 300 mg (**yksi 150 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa**).

Jos olet **80-vuotias tai vanhempi**, suositusannos on 220 mg (**yksi 110 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa**).

Jos käytät **verapamiilia sisältäviä lääkkeitä**, sinua tulisi hoitaa pienemmällä 220 mg:n annoksella Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta (**yksi 110 mg:n kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa**), koska verenvuotoriskisi voi olla lisääntynyt.

Jos **verenvuotoriskisi on mahdollisesti suurentunut**, lääkäri saattaa määrätä 220 mg:n annoksen (**yksi 110 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa**).
Voit jatkaa tämän lääkkeen ottamista, jos sydämesi syke täytyy palauttaa normaaliksi toimenpiteellä, jota kutsutaan rytminsiirroksi (kardioversio). Ota Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta lääkärin ohjeen mukaan.

Jos verisuoneesi on asetettu suonta auki pitävä lääkinnällinen laite (stentti) perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (pallolaajennus) yhteydessä, voit saada Dabigatran etexilate Leon Farma-hoitoa lääkärin varmistettua, että veren hyytyminen on normaalia. Ota Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta lääkärin ohjeen mukaan.

Veritulppien hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy lapsille

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmiste otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, yksi annos aamulla ja yksi illalla. Annokset otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan. Annosvälin on oltava mahdollisimman lähellä 12 tuntia.

Suositeltu annos riippuu potilaan painosta ja iästä. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen. Lääkäri voi muuttaa annosta myöhemmin hoidon aikana. Jatka kaikkien muiden sinulle määrättyjen lääkkeiden käyttöä, paitsi jos lääkäri kehottaa lopettamaan jonkin lääkkeen käytön.

Taulukossa 1 esitetään Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen kerta-annokset ja kokonaisvuorokausiannokset milligrammoina (mg). Annokset riippuvat potilaan painosta (kg) ja iästä (vuosina).

Taulukko 1:Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselien annostaulukko

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

Kerta-annokset, jotka vaativat useampien kapselien yhdistelmiä:
300 mg: kaksi 150 mg:n kapselia tai
neljä 75 mg:n kapselia
260 mg: yksi 110 mg:n kapseli ja yksi 150 mg:n kapseli tai
yksi 110 mg:n kapseli ja kaksi 75 mg:n kapselia
220 mg: kaksi 110 mg:n kapselia
185 mg: yksi 75 mg:n kapseli ja yksi 110 mg:n kapseli

150 mg: yksi 150 mg:n kapseli tai
kaksi 75 mg:n kapselia

Miten Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita otetaan

Dabigatran etexilate Leon Farma voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Kapseli niellään kokonaisena vesilasillisen kera, jotta varmistetaan lääkkeen kulkeutuminen mahaan. Älä riko tai pureskele kapselia äläkä tyhjennä kapselin sisältöä, koska se voi lisätä verenvuodon riskiä.

Veren hyytymistä estävän lääkityksen vaihto

Älä muuta veren hyytymistä estävää lääkitystäsi, ellet ole saanut tarkkoja ohjeita lääkäriltäsi.

Jos otat enemmän Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta kuin sinun pitäisi

Liian suurten lääkeannosten ottaminen suurentaa verenvuodon vaaraa. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liian monta kapselia. Erityisiä hoitovaihtoehtoja on olemassa.

Jos unohdat ottaa Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta

Veritulpan ehkäisy polven tai lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen

Jatka jäljellä olevalla päivittäisellä annoksella Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita samaan aikaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Käyttö aikuisilla: Aivoveritulpan ja muiden veritulppien ehkäisy rytmihäiriöpotilailla sekä veritulppien hoito jalkojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa ja näiden uusiutumisen ehkäisy Käyttö lapsilla: Veritulppien hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy

Unohtunut annos voidaan vielä ottaa, jos seuraavaan annokseen on vähintään 6 tuntia.
Jätä unohtunut annos väliin, jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia.
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen oton

Ota Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita täsmälleen ohjeiden mukaisesti. Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä veritulpan riski voi suurentua jos hoito lopetetaan liian aikaisin. Ota yhteyttä lääkäriisi, jos sinulla esiintyy ruoansulatushäiriöitä Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleiden ottamisen jälkeen.
Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Dabigatran etexilate Leon Farma vaikuttaa veren hyytymiseen, joten suurin osa haittavaikutuksista liittyy mustelmien tai verenvuodon kaltaisiin oireisiin. Merkittäviä tai vakavia vuotoja saattaa esiintyä. Nämä ovat vakavimpia haittavaikutuksia ja riippumatta sijaintipaikasta saattavat olla invalidisoivia, henkeä uhkaavia tai jopa johtaa kuolemaan. Verenvuotoa ei ole aina helppoa huomata.
Jos sinulla on mitä tahansa verenvuotoa, joka ei lopu itsestään tai jos sinulla on oireita voimakkaasta verenvuodosta (voimakas heikotus, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus), kysy neuvoa lääkäriltäsi välittömästi. Lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai vaihtaa lääkityksesi.

Kerro lääkärille välittömästi, jos saat vakavan allergisen reaktion, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta.
Mahdolliset haittavaikutukset on lueteltu alla ja ne on ryhmitelty esiintymistodennäköisyytensä perusteella.

Veritulpan ehkäisy polven tai lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):
- Hemoglobiinin määrän väheneminen veressä (punasolujen sisältämä aine)
- Epänormaalit laboratorioarvot maksan toimintakokeissa

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):
- Verenvuoto nenästä mahaan tai suolistoon, peniksestä/emättimestä tai virtsateistä (sisältäen veren esiintymisen virtsassa, mikä värjää virtsan vaaleanpunaiseksi tai punaiseksi), peräpukamista, peräsuolesta, ihonalainen verenvuoto, verenvuoto niveleen, vammasta, vamman jälkeen tai toimenpiteen jälkeen
- Mustelmien muodostuminen tai mustelmien esiintyminen toimenpiteen jälkeen
- Laboratoriokokeissa havaittu veri ulosteessa
- Veren punasolujen määrän väheneminen
- Verisolujen osuuden väheneminen
- Allerginen reaktio
- Oksentelu
- Löysä vatsa, ripuli
- Pahoinvointi
- Haavan erittäminen (nesteen tihkuminen leikkaushaavasta)
- Maksaentsyymiarvojen suureneminen
- Ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus maksavaivojen tai veriarvojen muutosten vuoksi

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):
- Verenvuoto
- Verenvuoto aivoissa, leikkausviillosta, pistoskohdasta tai kohdasta, jossa katetri yhdistyy suoneen
- Verinen erite kohdassa, jossa katetri yhdistyy suoneen
- Veren yskiminen tai veriset yskökset
- Verihiutaleiden määrän väheneminen veressä
- Veren punasolujen määrän väheneminen toimenpiteen jälkeen
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen tai kurkun turpoamista
- Allergisen reaktion aiheuttama ihottuma, joka ilmenee tummanpunaisina, kohonneina, kutisevina paukamina
- Äkillinen ihomuutos, joka vaikuttaa ihon väriin ja ulkonäköön
- Kutina
- Maha- tai suolistohaava (myös ruokatorven haava)
- Ruokatorvi- ja mahatulehdus
- Mahahapon nousu ruokatorveen
- Maha- tai vatsakipu
- Ruoansulatushäiriö
- Nielemisvaikeus
- Nesteen tihkuminen haavasta
- Nesteen tihkuminen haavasta toimenpiteen jälkeen

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- Hengitysvaikeudet ja hengityksen vinkuminen

- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) määrän väheneminen tai jopa puuttuminen
- Hiustenlähtö

Aivoveritulpan ja muiden veritulppien ehkäisy rytmihäiriöpotilailla

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):
- Verenvuoto nenästä mahaan tai suolistoon, peniksestä/emättimestä tai virtsateistä (sisältäen veren esiintymisen virtsassa, mikä värjää virtsan vaaleanpunaiseksi tai punaiseksi) tai ihonalainen verenvuoto
- Veren punasolujen määrän väheneminen
- Maha- tai vatsakipu
- Ruoansulatushäiriö
- Löysä vatsa, ripuli
- Pahoinvointi

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):
- Verenvuoto
- Verenvuoto peräpukamista, peräsuolesta tai aivoverenvuoto
- Mustelmien muodostuminen
- Veren yskiminen tai veriset yskökset
- Verihiutaleiden määrän väheneminen veressä
- Hemoglobiinin määrän väheneminen veressä (punasolujen sisältämä aine)
- Allerginen reaktio
- Äkillinen ihomuutos, joka vaikuttaa ihon väriin ja ulkonäköön
- Kutina
- Maha- tai suolistohaava (myös ruokatorven haava)
- Ruokatorvi- ja mahatulehdus
- Mahahapon nousu ruokatorveen
- Oksentelu
- Nielemisvaikeus
- Epänormaalit laboratorioarvot maksan toimintakokeissa

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):
- Verenvuoto niveleen leikkausviillosta, vammasta, pistoskohdasta tai kohdasta, jossa katetri yhdistyy suoneen
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen tai kurkun turpoamista
- Allergisen reaktion aiheuttama ihottuma, joka ilmenee tummanpunaisina, kohonneina, kutisevina paukamina
- Verisolujen osuuden väheneminen
- Maksaentsyymiarvojen suureneminen
- Ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus maksavaivojen tai veriarvojen muutosten vuoksi

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- Hengitysvaikeudet ja hengityksen vinkuminen
- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) määrän väheneminen tai jopa puuttuminen
- Hiustenlähtö

Kliinisessä tutkimuksessa sydänkohtausten määrä oli Dabigatran etexilate Leon Farma käyttävillä lukumääräisesti suurempi kuin varfariinia käyttävillä. Kaiken kaikkiaan sydänkohtauksia havaittiin vähän.

Veritulppien hoito jalkojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa ja näiden uusiutumisen ehkäisy

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):
- Verenvuoto nenästä mahaan tai suolistoon, peräsuolesta, peniksestä/emättimestä tai virtsateistä (sisältäen veren esiintymisen virtsassa, mikä värjää virtsan vaaleanpunaiseksi tai punaiseksi) tai ihonalainen verenvuoto
- Ruoansulatushäiriö

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):
- Verenvuoto
- Verenvuoto niveleen tai vammasta
- Verenvuoto peräpukamista
- Veren punasolujen määrän väheneminen
- Mustelmien muodostuminen
- Veren yskiminen tai veriset yskökset
- Allerginen reaktio
- Äkillinen ihomuutos, joka vaikuttaa ihon väriin ja ulkonäköön
- Kutina
- Maha- tai suolistohaava (myös ruokatorven haava)
- Ruokatorvi- ja mahatulehdus
- Mahahapon nousu ruokatorveen
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Maha- tai vatsakipu
- Löysä vatsa, ripuli
- Epänormaalit laboratorioarvot maksan toimintakokeissa
- Maksaentsyymiarvojen suureneminen

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):
- Verenvuoto leikkausviillosta, pistoskohdasta tai kohdasta, jossa katetri yhdistyy suoneen, verenvuoto aivoissa
- Verihiutaleiden määrän väheneminen veressä
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen tai kurkun turpoamista
- Allergisen reaktion aiheuttama ihottuma, joka ilmenee tummanpunaisina, kohonneina, kutisevina paukamina
- Nielemisvaikeus

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- Hengitysvaikeudet ja hengityksen vinkuminen
- Hemoglobiinin määrän väheneminen veressä (punasolujen sisältämä aine)
- Verisolujen osuuden väheneminen
- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) määrän väheneminen tai jopa puuttuminen
- Ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus maksavaivojen tai veriarvojen muutosten vuoksi
- Hiustenlähtö

Tutkimusohjelmassa sydänkohtausten määrä oli Dabigatran etexilate Leon Farma käyttävillä suurempi kuin varfariinia käyttävillä. Kaiken kaikkiaan sydänkohtauksia havaittiin vähän. Dabigatraania käyttäneiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden sydänkohtausten lukumäärissä ei havaittu eroa.

Veritulppien hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy lapsille

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):
- Veren punasolujen määrän väheneminen
- Verihiutaleiden määrän väheneminen veressä
- Allergisen reaktion aiheuttama ihottuma, joka ilmenee tummanpunaisina, kohonneina, kutisevina paukamina
- Äkillinen ihomuutos, joka vaikuttaa ihon väriin ja ulkonäköön
- Mustelmien muodostuminen
- Verenvuoto nenästä
- Mahahapon nousu ruokatorveen
- Oksentelu
- Pahoinvointi
- Löysä vatsa, ripuli
- Ruoansulatushäiriö
- Hiustenlähtö
- Maksaentsyymiarvojen suureneminen

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):
- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) määrän väheneminen
- Verenvuoto mahaan tai suolistoon, aivoista, peräsuolesta, peniksestä/emättimestä tai virtsateistä (sisältäen veren esiintymisen virtsassa, mikä värjää virtsan vaaleanpunaiseksi tai punaiseksi) tai ihonalainen verenvuoto
- Hemoglobiinin määrän väheneminen veressä (punasolujen sisältämä aine)
- Verisolujen osuuden väheneminen
- Kutina
- Veren yskiminen tai veriset yskökset
- Maha- tai vatsakipu
- Ruokatorvi- ja mahatulehdus
- Allerginen reaktio
- Nielemisvaikeus
- Ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus maksavaivojen tai veriarvojen muutosten vuoksi

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) puuttuminen
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen tai kurkun turpoamista
- Hengitysvaikeudet ja hengityksen vinkuminen
- Verenvuoto
- Verenvuoto niveleen tai vammasta, leikkausviillosta, pistoskohdasta tai kohdasta, jossa katetri yhdistyy suoneen
- Verenvuoto peräpukamista
- Maha- tai suolistohaava (myös ruokatorven haava)
- Epänormaalit laboratorioarvot maksan toimintakokeissa

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit myös ilmoittaa haittavaikutuksista suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan lisää tietoa tämän lääkkeen turvallisuudesta.

5. Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai foliolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dabigatran etexilate Leon Farma sisältää

- Vaikuttava aine on dabigatraanieteksilaatti. Jokainen kova kapseli sisältää 110mg dabigatraanieteksilaattia (mesilaattina).

- Muut aineet ovat viinihappo, hydroksipropyyliselluloosa, talkki, ja hypromelloosi.

- Kapselin kuori sisältää indigokarmiinia (E132), kaliumkloridia, karrageenia, titaanidioksidia (E171) ja hypromelloosia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Dabigatraanieteksilaatti Leon Farma 110 mg ovat kapseleita (noin 19 mm), joissa on vaaleansininen läpinäkymätön kansi ja vaaleansininen läpinäkymätön runko, jotka on täytetty luonnonvalkoisilla tai kellertävillä pelleteillä.

Dabigatran etexilate Leon Farma on saatavana pakkauksissa, joissa on 10, 30, 60 tai 180 kovaa kapselia alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa.

Dabigatran etexilate Leon Farma on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 tai 180 x 1 kovaa kapselia alumiinirei'itetyissä yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

Valmistaja

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPAIN

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Česká republika
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia
Laboratorios León Farma S.A

Lietuva
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland
Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tämä pakkausseloste tarkistettiin viimeksi

Muut tietolähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg kovat kapselit
dabigatraanieteksilaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dabigatran etexilate Leon Farma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta
3. Miten Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dabigatran etexilate Leon Farma on ja mihin sitä käytetään

Dabigatran etexilate Leon Farma sisältää vaikuttavana aineena dabigatraanieteksilaattia ja kuuluu veren hyytymistä estävien lääkkeiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä elimistön ainetta, joka on osallisena veritulppien muodostumisessa.

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta käytetään aikuisille:

- estämään aivoveritulpan (aivohalvauksen) ja muiden veritulppien muodostumista, jos sinulla on ei-läppäperäiseksi eteisvärinäksi kutsuttu sydämen rytmihäiriö ja vähintään yksi lisäriskitekijä.

- veritulppien hoitoon jalkojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa sekä näiden uusiutumisen ehkäisyyn.

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta käytetään lapsille:
- veritulppien hoitoon ja veritulppien uusiutumisen ehkäisyyn.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta

Älä ota Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta

- jos olet allerginen dabigatraanieteksilaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- jos sinulla on parhaillaan verenvuotoa.
- jos sinulla on elimen vaurio, joka lisää vakavan verenvuodon vaaraa (esim. mahahaava, aivovamma tai aivoverenvuoto, äskettäin tehty aivo- tai silmäleikkaus).

- jos tiedät, että sinulla on lisääntynyt taipumus saada verenvuotoja. Tämä voi olla synnynnäistä, johtua tuntemattomasta syystä tai olla muiden lääkkeiden aiheuttamaa.
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (kuten varfariinia, rivaroksabaania, apiksabaania tai hepariinia), paitsi silloin kun antikoagulaatiohoitoa ollaan vaihtamassa, tai kun sinulla on avattu laskimo- tai valtimoyhteys ja saat hepariinia tämän auki pitämiseksi, tai kun sydämesi syke palautetaan normaaliksi toimenpiteellä, jota kutsutaan eteisvärinän vuoksi tehtäväksi katetriablaatioksi.
- jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta tai sinulla on maksasairaus, joka voi mahdollisesti johtaa kuolemaan.
- jos käytät suun kautta otettavaa ketokonatsolia tai itrakonatsolia, sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä.
- jos käytät suun kautta otettavaa siklosporiinia, elinsiirron jälkeen käytettävää lääkettä hylkimisreaktion estämiseksi.
- jos käytät dronedaronia, lääkettä jota käytetään epäsäännöllisen sydämen rytmin hoitoon.
- jos käytät yhdistelmävalmistetta, joka sisältää hepatiitti C:n hoitoon käytettäviä viruslääkkeitä glekapreviiria ja pibrentasviiria.
- jos sinulle on asennettu sydämen tekoläppä, joka vaatii pysyvää verenohennushoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita. Saatat myös joutua keskustelemaan lääkärin kanssa tämän lääkehoidon aikana, jos sinulle tulee oireita tai jos menet leikkaukseen.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut jokin sairaustila tai sairaus, etenkin jokin seuraavista:

- jos sinulla on lisääntynyt verenvuotoriski, kuten:
    - jos sinulla on ollut äskettäin verenvuotoa
    - jos sinulle on tehty biopsia (koepalan ottaminen) viimeisen kuukauden aikana
    - jos sinulla on ollut vakava vamma (esim. luunmurtuma, pään vamma tai jokin kirurgista hoitoa vaativa vamma)
    - jos sinulla on ruokatorvi- tai mahatulehdus
    - jos sinulla on närästystä (mahahappoa nousee ruokatorveen)
    - jos saat lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuodon vaaraa. Ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Dabigatran etexilate Leon Farma” alla
    - jos käytät tulehduskipulääkkeitä kuten diklofenaakki, ibuprofeeni, piroksikaami
    - jos kärsit sydäntulehduksesta (bakteeritulehdus sydämen sisäkalvossa)
    - jos tiedät kärsiväsi heikentyneestä munuaisten toiminnasta, tai jos kärsit kuivumisen oireista, kuten janon tunteesta ja vähentyneestä virtsamäärästä, ja virtsan väri on tumma (väkevää virtsaa) tai virtsa vaahtoaa
    - jos olet yli 75-vuotias
    - jos olet aikuinen ja painat 50 kg tai vähemmän
    - vain jos valmistetta käytetään lapsille: jos lapsella on infektio aivojen ympärillä tai aivoissa.

- jos sinulla on ollut sydänkohtaus tai jos sinulla on todettu sairaus, joka lisää riskiä saada sydänkohtaus.

- jos sinulla on maksasairaus, johon liittyy muutoksia verikokeissa. Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Ole erityisen varovainen Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselien suhteen

- jos tarvitset leikkaushoitoa:

Tällöin Dabigatran etexilate Leon Farma-hoito on keskeytettävä väliaikaisesti, koska verenvuotoriski on suurentunut leikkauksen aikana ja heti sen jälkeen. On hyvin tärkeää, että Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita otetaan täsmälleen lääkärin määräämään aikaan ennen leikkausta ja sen jälkeen.

- jos selkärankaasi laitetaan leikkauksen yhteydessä katetri tai ruiskutetaan lääkettä (esim. epiduraali- tai spinaalipuudutusta tai kivunlievitystä varten):
    - on hyvin tärkeää, että Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita otetaan täsmälleen lääkärin määräämään aikaan ennen leikkausta ja sen jälkeen.
    - kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulla esiintyy jalkojen puutumista tai heikkoutta tai suolen tai rakon toimintahäiriöitä puudutuksen jälkeen, sillä kiireellinen hoito on tarpeen.
- jos kaadut tai loukkaat itsesi hoidon aikana, varsinkin jos lyöt pääsi. Ota silloin välittömästi yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa joutua tutkimaan sinut, koska sinulla voi olla suurentunut verenvuotoriski.

- jos tiedät, että sinulla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (immuunijärjestelmän häiriö, joka aiheuttaa kohonnutta veritulppariskiä), kerro asiasta lääkärillesi, joka päättää, sopiiko jokin toinen hoito sinulle paremmin.

Muut lääkevalmisteet ja Dabigatran etexilate Leon Farma

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. **On erityisen tärkeää kertoa lääkärille seuraavien lääkkeiden käytöstä, ennen kuin käytät Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita:**

- Veren hyytymistä estävät lääkkeet (esim. varfariini, fenprokumoni, asenokumaroli, hepariini, klopidogreeli, prasugreeli, tikagrelori, rivaroksabaani, asetyylisalisyylihappo)
- Sieni-infektiolääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli), ellei niitä annostella ainoastaan iholle
- Epäsäännöllisen sydämen rytmin hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. amiodaroni, dronedaroni, kinidiini ja verapamiili).
  Jos käytät verapamiilia sisältäviä lääkkeitä, lääkärisi voi määrätä sinulle pienemmän Dabigatran etexilate Leon Farma-annoksen sen mukaan, mihin se on sinulle määrätty. Ks. kohta 3.
- Elinsiirron jälkeen hylkimisreaktion estämiseksi käytettävät lääkkeet (esim. takrolimuusi tai siklosporiini)
- Yhdistelmävalmiste, joka sisältää glekapreviiria ja pibrentasviiria (hepatiitti C:n hoitoon käytettävä virusläälke)
- Tulehduskipulääkkeet (esim. asetyylisalisyylihappo, ibuprofeeni, diklofenaakki)
- Mäkikuisma, rohdosvalmiste masennuksen hoitoon
- Masennuslääkkeet, joita kutsutaan selektiivisiksi serotoniinin takaisinoton estäjiksi tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiksi
- Rifampisiini ja klaritromysiini (antibiootteja)
- Viruslääkkeet AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri)
- Tietyt epilepsian hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini)

Raskaus ja imetys

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen vaikutuksia raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tunneta. Sinun ei pidä ottaa tätä lääkettä, jos olet raskaana, ellei lääkärisi kerro, että se on turvallista. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemista käyttäessäsi Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita.

Sinun ei pidä imettää käyttäessäsi Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteella ei ole tunnettuja vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

3.Miten Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta otetaan

Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita voidaan käyttää aikuisille sekä 8-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, jotka pystyvät nielemään kapselit kokonaisina.

- Muut lääkemuodot voivat olla sopivampia annettavaksi tälle väestöryhmälle, kuten päällystetyt rakeet, joita voidaan käyttää alle 12-vuotiaille lapsille heti, kun lapsi pystyy nielemään pehmeää ruokaa.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Ota Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita ohjeiden mukaan seuraavasti:

Aivoveritulpan ja muiden veritulppien ehkäisy rytmihäiriöpotilailla sekä veritulppien hoito jalkojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa ja näiden uusiutumisen ehkäisy

Suositusannos on 300 mg (**yksi 150 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa**).

Jos olet **80-vuotias tai vanhempi**, suositusannos on 220 mg (**yksi 110 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa**).

Jos käytät **verapamiilia sisältäviä lääkkeitä**, sinua tulisi hoitaa pienemmällä 220 mg:n annoksella Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta (**yksi 110 mg:n kapseli kaksi kertaa vuorokaudessa**), koska verenvuotoriskisi voi olla lisääntynyt.
Jos **verenvuotoriskisi on mahdollisesti suurentunut**, lääkäri saattaa määrätä 220 mg:n annoksen (**yksi 110 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa**).

Voit jatkaa tämän lääkkeen ottamista, jos sydämesi syke täytyy palauttaa normaaliksi toimenpiteellä, jota kutsutaan rytminsiirroksi (kardioversio), tai toimenpiteellä, jota kutsutaan eteisvärinän vuoksi tehtäväksi katetriablaatioksi. Ota Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta lääkärin ohjeen mukaan.

Jos verisuoneesi on asetettu suonta auki pitävä lääkinnällinen laite (stentti) perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (pallolaajennus) yhteydessä, voit saada Dabigatran etexilate Leon Farma-hoitoa lääkärin varmistettua, että veren hyytyminen on normaalia. Ota Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta lääkärin ohjeen mukaan.

Veritulppien hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy lapsille

Dabigatran etexilate Leon Farma-valmiste otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa, yksi annos aamulla ja yksi illalla. Annokset otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan. Annosvälin on oltava mahdollisimman lähellä 12 tuntia.

Suositeltu annos riippuu potilaan painosta ja iästä. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen. Lääkäri voi muuttaa annosta myöhemmin hoidon aikana. Jatka kaikkien muiden sinulle määrättyjen lääkkeiden käyttöä, paitsi jos lääkäri kehottaa lopettamaan jonkin lääkkeen käytön.

Taulukossa 1 esitetään Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen kerta-annokset ja kokonaisvuorokausiannokset milligrammoina (mg). Annokset riippuvat potilaan painosta (kg) ja iästä (vuosina).

Taulukko 1:Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselien annostaulukko

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

Kerta-annokset, jotka vaativat useampien kapselien yhdistelmiä:

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

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

220 mg: kaksi 110 mg:n kapselia

185 mg: yksi 75 mg:n kapseli ja yksi 110 mg:n kapseli

150 mg: yksi 150 mg:n kapseli tai
kaksi 75 mg:n kapselia

Miten Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita otetaan

Dabigatran etexilate Leon Farma voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Kapseli niellään kokonaisena vesilasillisen kera, jotta varmistetaan lääkkeen kulkeutuminen mahaan. Älä riko tai pureskele kapselia äläkä tyhjennä kapselin sisältöä, koska se voi lisätä verenvuodon riskiä.

Veren hyytymistä estävän lääkityksen vaihto

Älä muuta veren hyytymistä estävää lääkitystäsi, ellet ole saanut tarkkoja ohjeita lääkäriltäsi.

Jos otat enemmän Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta kuin sinun pitäisi

Liian suurten lääkeannosten ottaminen suurentaa verenvuodon vaaraa. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, jos olet ottanut liian monta kapselia. Erityisiä hoitovaihtoehtoja on olemassa.

Jos unohdat ottaa Dabigatran etexilate Leon Farma-valmistetta

Unohtunut annos voidaan vielä ottaa, jos seuraavaan annokseen on vähintään 6 tuntia.
Jätä unohtunut annos väliin, jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia.
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen oton

Ota Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita täsmälleen ohjeiden mukaisesti. Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta ensin lääkärisi kanssa, sillä veritulpan riski voi suurentua jos hoito lopetetaan liian aikaisin. Ota yhteyttä lääkäriisi, jos sinulla esiintyy ruoansulatushäiriöitä Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleiden ottamisen jälkeen.
Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Dabigatran etexilate Leon Farma vaikuttaa veren hyytymiseen, joten suurin osa haittavaikutuksista liittyy mustelmien tai verenvuodon kaltaisiin oireisiin. Merkittäviä tai vakavia vuotoja saattaa esiintyä. Nämä ovat vakavimpia haittavaikutuksia ja riippumatta sijaintipaikasta saattavat olla invalidisoivia, henkeä uhkaavia tai jopa johtaa kuolemaan. Verenvuotoa ei ole aina helppoa huomata.

Jos sinulla on mitä tahansa verenvuotoa, joka ei lopu itsestään tai jos sinulla on oireita voimakkaasta verenvuodosta (voimakas heikotus, väsymys, kalpeus, huimaus, päänsärky tai selittämätön turvotus), kysy neuvoa lääkäriltäsi välittömästi. Lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkemmin tai vaihtaa lääkityksesi.

Kerro lääkärille välittömästi, jos saat vakavan allergisen reaktion, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta.

Mahdolliset haittavaikutukset on lueteltu alla ja ne on ryhmitelty esiintymistodennäköisyytensä perusteella.

<u>Aivoveritulpan ja muiden veritulppien ehkäisy rytmihäiriöpotilailla</u>

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):
- Verenvuoto nenästä mahaan tai suolistoon, peniksestä/emättimestä tai virtsateistä (sisältäen veren esiintymisen virtsassa, mikä värjää virtsan vaaleanpunaiseksi tai punaiseksi) tai ihonalainen verenvuoto
- Veren punasolujen määrän väheneminen
- Maha- tai vatsakipu
- Ruoansulatushäiriö
- Löysä vatsa, ripuli
- Pahoinvointi

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):
- Verenvuoto
- Verenvuoto peräpukamista, peräsuolesta tai aivoverenvuoto
- Mustelmien muodostuminen
- Veren yskiminen tai veriset yskökset
- Verihiutaleiden määrän väheneminen veressä
- Hemoglobiinin määrän väheneminen veressä (punasolujen sisältämä aine)
- Allerginen reaktio
- Äkillinen ihomuutos, joka vaikuttaa ihon väriin ja ulkonäköön
- Kutina
- Maha- tai suolistohaava (myös ruokatorven haava)
- Ruokatorvi- ja mahatulehdus
- Mahahapon nousu ruokatorveen
- Oksentelu
- Nielemisvaikeus
- Epänormaalit laboratorioarvot maksan toimintakokeissa

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):
- Verenvuoto niveleen leikkausviillosta, vammasta, pistoskohdasta tai kohdasta, jossa katetri yhdistyy suoneen
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen tai kurkun turpoamista
- Allergisen reaktion aiheuttama ihottuma, joka ilmenee tummanpunaisina, kohonneina, kutisevina paukamina
- Verisolujen osuuden väheneminen
- Maksaentsyymiarvojen suureneminen
- Ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus maksavaivojen tai veriarvojen muutosten vuoksi

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- Hengitysvaikeudet ja hengityksen vinkuminen
- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) määrän väheneminen tai jopa puuttuminen
- Hiustenlähtö

Kliinisessä tutkimuksessa sydänkohtausten määrä oli Dabigatran etexilate Leon Farmaa käyttävillä lukumääräisesti suurempi kuin varfariinia käyttävillä. Kaiken kaikkiaan sydänkohtauksia havaittiin vähän.

<u>Veritulppien hoito jalkojen laskimoissa ja keuhkoverisuonissa ja näiden uusiutumisen ehkäisy</u>

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):
- Verenvuoto nenästä mahaan tai suolistoon, peräsuolesta, peniksestä/emättimestä tai virtsateistä (sisältäen veren esiintymisen virtsassa, mikä värjää virtsan vaaleanpunaiseksi tai punaiseksi) tai ihonalainen verenvuoto
- Ruoansulatushäiriö

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):
- Verenvuoto
- Verenvuoto niveleen tai vammasta
- Verenvuoto peräpukamista
- Veren punasolujen määrän väheneminen
- Mustelmien muodostuminen
- Veren yskiminen tai veriset yskökset
- Allerginen reaktio
- Äkillinen ihomuutos, joka vaikuttaa ihon väriin ja ulkonäköön
- Kutina
- Maha- tai suolistohaava (myös ruokatorven haava)
- Ruokatorvi- ja mahatulehdus
- Mahahapon nousu ruokatorveen
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Maha- tai vatsakipu
- Löysä vatsa, ripuli
- Epänormaalit laboratorioarvot maksan toimintakokeissa
- Maksaentsyymiarvojen suureneminen

Harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta):
- Verenvuoto leikkausviillosta, pistoskohdasta tai kohdasta, jossa katetri yhdistyy suoneen, verenvuoto aivoissa
- Verihiutaleiden määrän väheneminen veressä
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta

- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen tai kurkun turpoamista
- Allergisen reaktion aiheuttama ihottuma, joka ilmenee tummanpunaisina, kohonneina, kutisevina paukamina
- Nielemisvaikeus

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- Hengitysvaikeudet ja hengityksen vinkuminen
- Hemoglobiinin määrän väheneminen veressä (punasolujen sisältämä aine)
- Verisolujen osuuden väheneminen
- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) määrän väheneminen tai jopa puuttuminen
- Ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus maksavaivojen tai veriarvojen muutosten vuoksi
- Hiustenlähtö

Tutkimusohjelmassa sydänkohtausten määrä oli Dabigatran etexilate Leon Farmaa käyttävillä suurempi kuin varfariinia käyttävillä. Kaiken kaikkiaan sydänkohtauksia havaittiin vähän. Dabigatraania käyttäneiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden sydänkohtausten lukumäärissä ei havaittu eroa.

<u>Veritulppien hoito ja niiden uusiutumisen ehkäisy lapsille</u>

Yleinen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä):
- Veren punasolujen määrän väheneminen
- Verihiutaleiden määrän väheneminen veressä
- Allergisen reaktion aiheuttama ihottuma, joka ilmenee tummanpunaisina, kohonneina, kutisevina paukamina
- Äkillinen ihomuutos, joka vaikuttaa ihon väriin ja ulkonäköön
- Mustelmien muodostuminen
- Verenvuoto nenästä
- Mahahapon nousu ruokatorveen
- Oksentelu
- Pahoinvointi
- Löysä vatsa, ripuli
- Ruoansulatushäiriö
- Hiustenlähtö
- Maksaentsyymiarvojen suureneminen

Melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta):
- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) määrän väheneminen
- Verenvuoto mahaan tai suolistoon, aivoista, peräsuolesta, peniksestä/emättimestä tai virtsateistä (sisältäen veren esiintymisen virtsassa, mikä värjää virtsan vaaleanpunaiseksi tai punaiseksi) tai ihonalainen verenvuoto
- Hemoglobiinin määrän väheneminen veressä (punasolujen sisältämä aine)
- Verisolujen osuuden väheneminen
- Kutina
- Veren yskiminen tai veriset yskökset
- Maha- tai vatsakipu
- Ruokatorvi- ja mahatulehdus
- Allerginen reaktio
- Nielemisvaikeus
- Ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus maksavaivojen tai veriarvojen muutosten vuoksi

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):
- Valkosolujen (auttavat torjumaan infektioita) puuttuminen

- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta
- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen tai kurkun turpoamista
- Hengitysvaikeudet ja hengityksen vinkuminen
- Verenvuoto
- Verenvuoto niveleen tai vammasta, leikkausviillosta, pistoskohdasta tai kohdasta, jossa katetri yhdistyy suoneen
- Verenvuoto peräpukamista
- Maha- tai suolistohaava (myös ruokatorven haava)
- Epänormaalit laboratorioarvot maksan toimintakokeissa

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit myös ilmoittaa haittavaikutuksista suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan lisää tietoa tämän lääkkeen turvallisuudesta.

5. Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai foliolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dabigatran etexilate Leon Farma sisältää

- Vaikuttava aine on dabigatraanieteksilaatti. Jokainen kova kapseli sisältää 150 mg dabigatraanieteksilaattia (mesilaattina).

- Muut aineet ovat viinihappo, hydroksipropyylisellulloosa, talkki, ja hypromelloosi.

- Kapselin kuori sisältää indigokarmiinia (E132), kaliumkloridia, karrageenia, titaanidioksidia (E171) ja hypromelloosia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Dabigatraanieteksilaatti Leon Farma 150 mg ovat kapseleita (noin 22 mm), joissa on vaaleansininen läpinäkymätön kansi ja valkoinen läpinäkymätön runko, jotka on täytetty luonnonvalkoisilla tai kellertävillä rakeilla.

Dabigatraanieteksilaatti Leon Farma on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 30, 60 tai 180 kovaa kapselia alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa.

Dabigatran etexilate Leon Farma on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 tai 180 x 1 kovaa kapselia alumiinirei'itetyissä yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

Valmistaja
LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPAIN

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Česká republika
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Lietuva
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tämä pakkausseloste tarkistettiin viimeksi

Muut tietolähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

POTILASKORTTI

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg kovat kapselit

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg kovat kapselit

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg kovat kapselit

- Tämän kortin on oltava aina potilaan tai potilasta hoitavan henkilön mukana
- Varmista, että käytössäsi on viimeisin versio

Hyvä potilas / lapsipotilasta hoitava henkilö,
lääkärisi / lastasi hoitava lääkäri on aloittanut sinulle/lapsellesi Dabigatran etexilate Leon Farma-hoidon. Tutustu pakkausselosteessa oleviin tärkeisiin ohjeisiin Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselien turvallisen käytön varmistamiseksi.

Tämä potilaskortti sisältää tärkeää tietoa lääkehoidostasi / lapsesi lääkehoidosta. Pidä sitä aina mukanasi / lapsesi mukana, jotta terveydenhuollon ammattilaiset tietävät sinun/lapsesi käyttävän Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita.

Dabigatran etexilate Leon Farma-tietoa potilaille / lapsipotilaita hoitaville henkilöille

Tietoa lääkehoidostasi / lapsesi lääkehoidosta

- Dabigatran etexilate Leon Farma ohentaa verta. Sitä käytetään veritulppien hoitoon tai ehkäisemään vaarallisten veritulppien muodostumista.
- Seuraa lääkärisi / lastasi hoitavan lääkärin ohjeita kun käytät Dabigatran etexilate Leon Farma-kapseleita. Älä koskaan jätä annoksia ottamatta tai lopeta Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselien käyttöä keskustelematta lääkärisi / lastasi hoitavan lääkärin kanssa.
- Kerro lääkärillesi / lastasi hoitavalle lääkärille kaikista lääkkeistä, joita parhaillaan käytät / joita lapsesi parhaillaan käyttää.
- Kerro lääkärillesi / lastasi hoitavalle lääkärille Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselien käytöstä ennen mitään kirurgisia tai elimistön sisälle ulottuvia toimenpiteitä.
- Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Kapseli niellään kokonaisena vesilasillisen kera. Kapselia ei saa rikkoa tai pureskella, eikä sen sisältöä saa tyhjentää.

Milloin on syytä hakeutua lääkäriin

- Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselien käyttö voi suurentaa verenvuotoriskiä. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin / lastasi hoitavaan lääkäriin, jos havaitset itselläsi / lapsellasi seuraavia mahdollisia verenvuodon merkkejä ja oireita: turvotus, epämukava olo, epätavallinen kipu tai päänsärky, huimaus, kalpeus, heikotus, epätavallinen mustelmien muodostus, verenvuoto nenästä, verenvuoto ikenistä, epätavallisen pitkään kestävä verenvuoto haavoista, poikkeava kuukautisvuoto tai verenvuoto emättimestä, veren esiintyminen virtsassa, mikä värjää virtsan vaaleanpunaiseksi tai ruskeaksi, punertavat/mustat ulosteet, veren yskiminen, verta sisältävä tai kahvinpuruja muistuttava oksennus.
- Kaatumisen tai loukkaantumisen yhteydessä, varsinkin jos lyöt pääsi tai lapsesi lyö päänsä, ota kiireellisesti yhteyttä lääkäriin.
- Älä lopeta Dabigatran etexilate Leon Farma-kapselien käyttöä keskustelematta lääkärisi / lastasi hoitavan lääkärin kanssa, jos sinulla / lapsellasi esiintyy närästystä, pahoinvointia, oksentelua, vatsavaivoja, vatsan turvotusta tai ylävatsakipuja.

Dabigatran etexilate Leon Farma-tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Dabigatran etexilate Leon Farma on suun kautta otettava antikoagulantti (suora trombiinin estäjä).
- Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen käyttö on ehkä keskeytettävä ennen kirurgisia tai invasiivisia toimenpiteitä.
- valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi, jos esiintyy merkittävää verenvuotoa.
- Spesifinen vastalääke (idarusitsumabi) on saatavilla aikuispotilaille. Spesifisen vastalääkkeen, idarusitsumabin, tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu pediatrisilla potilailla.
- Tarkempia tietoja ja lisäohjeita Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen antikoagulaatiovaikutuksen kumoamisesta, ks. Dabigatran etexilate Leon Farma-valmisteen ja idarusitsumabin valmisteyhteenvedot.
- Dabigatran etexilate Leon Farma eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta; riittävää diureesia on ylläpidettävä. Dabigatran etexilate Leon Farma on dialysoitavissa.

Täytä tämä osio tai pyydä lääkäriäsi / lastasi hoitavaa lääkäriä täyttämään se.

Potilastiedot

_____
Potilaan nimi

_____
Syntymäaika

_____
Käyttöaihe

_____
Dabigatran etexilate Leon Farma-annos