

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pradaxa 75 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hylki með hvítu, ógegnsæju loki og hvítum, ógegnsæjum botni af stærð 2 (u.þ.b. 18 × 6 mm), fyllt með gulleitum kornum. Lokið er merkt með vörumerki Boehringer Ingelheim fyrirtækisins, botninn með „R75“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.

Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum frá því að barnið er fært um að kyngja mjúkri fæðu fram að 18 ára aldri.

Sjá lyfjaform fyrir hvern aldurshóp í kafla 4.2.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Pradaxa hylki má nota handa fullorðnum og börnum 8 ára og eldri sem geta gleyppt hylkin í heilu lagi. Nota má Pradaxa húðuð kyrni handa börnum yngri en 12 ára strax og barnið er fært um að kyngja mjúkri fæðu.

Þegar skipt er á milli lyfjaformanna gæti þurft að breyta ávísuðum skammti. Ávísa á skammtinum sem tilgreindur er í viðeigandi skömmtunartöflu fyrir lyfjaformið byggt á þyngd og aldri barnsins.

Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum

Ráðlagðir skammtar af dabigatran etexílati og meðferðarlengd sem fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar og meðferðarlengd sem fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum

	Meðferð hafin á aðgerðardegi, 1-4 klst. eftir lok aðgerðar	Viðhaldsskammtur gefinn frá fyrsta degi eftir aðgerð	Lengd gjafar viðhaldsskammts
Sjúklingar eftir valfrjáls hnéliðskipti	eitt 110 mg hylki af dabigatran etexílati	220 mg af dabigatran etexílati, tekin sem tvö 110 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar
Sjúklingar eftir valfrjáls mjaðmarliðskipti			28-35 dagar
<u>Ráðlögð skammtaminnkun</u>			
Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun, (CrCL) 30-50 ml/mín.)	eitt 75 mg hylki af dabigatran etexílati	150 mg af dabigatran etexílati, tekin sem tvö 75 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar (hnéliðskipti) eða 28-35 dagar (mjaðmarliðskipti)
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl*, amíóðarón, kínidín			
Siúklingar 75 ára og eldri			

*Hvað varðar sjúklinga með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi, sem eru á samhliða meðferð með verapamíli, sjá Sérstakir sjúklingahópar

Fyrir báðar aðgerðirnar á við að ef ekki er tryggt að blæðingar hafi verið stöðvaðar skal fresta því að hefja meðferðina. Ef meðferð er ekki hafin á aðgerðardegi skal hefja meðferðina með 2 hylkjum einu sinni á sólarhring.

Mat á nýrnastarfsemi áður og meðan á meðferð með dabigatran etexílati stendur

Hjá öllum sjúklingum og sérstaklega hjá öldruðum (> 75 ára), þar sem skert nýrnastarfsemi getur verið algeng hjá þessum aldurshópi:

- Meta skal nýrnastarfsemi með því að reikna út kreatínínúthreinsun (CrCL) áður en meðferð með dabigatran etexílati hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).
- Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerast meðan á meðferð stendur (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja).

Aðferðin sem nota skal til að áætla nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín.) er Cockcroft-Gault aðferðin.

Gleymdur skammtur

Mælt er með því að halda áfram að taka daglegan skammt af dabigatran etexílati á sama tíma næsta dag.

Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir einstaka gleymda skammta.

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Ekki skal hætta meðferð með dabigatran etexílati án ráðgjafar læknis. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samband við lækniinn ef þeir fá einkenni frá meltingarfærum eins og meltingartruflanir (sjá kafla 4.8).

Skipt um meðferð

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

Mælt er með því að bíða í 24 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr dabigatran etexílati yfir í

segavarnarlyf til inndælingar (sjá kafla 4.5).

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á dabigatran etexílati 0-2 klst. áður en kominn er tími fyrir næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í bláæð) (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Meðferð með dabigatran etexílati hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín.) er frábending (sjá kafla 4.3).

Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL 30-50 ml/mín.) er minnkun skammta ráðlögð (sjá töflu 1 hér að ofan og kafla 4.4 og 5.1).

Samhliða notkun dabigatran etexílatss með vægum til í meðallagi öflugum P-glykóprótein (P-gp) hemlum, t.d. amíóðaróni, kínidíni eða verapamíli

Minnta skal skammta eins og fram kemur í töflu 1 (sjá einnig kafla 4.4 og 4.5). Við þessar aðstæður á að taka dabigatran etexílat og þessi lyf á sama tíma.

Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi, sem eru á samhliða meðferð með verapamíli, skal íhuga minnkun dabigatran etexílatss skammta í 75 mg á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Aldraðir

Hjá öldruðum sjúklingum > 75 ára er minnkun skammta ráðlögð (sjá töflu 1 hér að ofan og kafla 4.4 og 5.1).

Líkamsþyngd

Mjög takmörkuð klínísk reynsla er af notkun lyfsins við ráðlagða skammta hjá sjúklingum með líkamsþyngd < 50 kg eða > 110 kg. Miðað við klínísk gögn og gögn varðandi lyfjahvörf er ekki þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2), en mælt er með nákvæmu eftirliti (sjá kafla 4.4).

Kyn

Ekki er þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun dabigatran etexílatss á ekki við hjá börnum við ábendingunni fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum (VTE) hjá sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.

Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum

Við meðferð við segum og segareki í bláæðum hjá börnum, skal hefja meðferð í kjölfar meðferðar með segavarnarlyfi til inndælingar í að minnsta kosti 5 daga. Til að koma í veg fyrir endurtekna sega og segarek í bláæðum skal hefja meðferð í kjölfar fyrri meðferðar.

Dabigatran etexílat hylki á að taka tvisvar á dag, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi, á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi. Bilið á milli skömmtunar þarf að vera eins nálægt

12 klukkustundum og mögulegt er.

Ráðlagður skammtur af dabigatran etexílati hylkjum byggist á þyngd og aldri sjúklingsins eins og sýnt er í töflu 2. Skammtinn skal aðlaga eftir þyngd og aldri þegar líður á meðferðina.

Ekki er hægt að veita ráðleggingar um skömmtun fyrir samsetningar þyngdar og aldurs sem ekki eru tilgreindar í skammtatöflunni.

Tafla 2: Stakir skammtar og heildardagskammtar af dabigatran etexílati í milligrömmum (mg) miðað við þyngd í kílógrömmum (kg) og aldur sjúklinga í árum

Samsetning þyngdar / aldurs		Stakur skammtur í mg	Heildardagskammtur í mg
Þyngd í kg	Aldur í árum		
11 til < 13	8 til < 9	75	150
13 til < 16	8 til < 11	110	220
16 til < 21	8 til < 14	110	220
21 til < 26	8 til < 16	150	300
26 til < 31	8 til < 18	150	300
31 til < 41	8 til < 18	185	370
41 til < 51	8 til < 18	220	440
51 til < 61	8 til < 18	260	520
61 til < 71	8 til < 18	300	600
71 til < 81	8 til < 18	300	600
> 81	10 til < 18	300	600

Stakir skammtar sem krefjast samsetninga með fleiri en einu hylki:

300 mg: tvö 150 mg hylki eða
fjögur 75 mg hylki
260 mg: eitt 110 mg og eitt 150 mg hylki eða
eitt 110 mg og tvö 75 mg hylki
220 mg: tvö 110 mg hylki
185 mg: eitt 75 mg og eitt 110 mg hylki
150 mg: eitt 150 mg hylki eða
tvö 75 mg hylki

Mat á nýrnastarfsemi áður og meðan á meðferð stendur

Áður en meðferð er hafin skal reikna út áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) með Schwartz-formúlunni (aðferð sem notuð er til að meta kreatínín skal staðfest af rannsóknarstofu á hverjum stað).

Meðferð með dabigatran etexílati hjá börnum með eGFR < 50 ml/mín./1,73 m² er frábending (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með eGFR ≥ 50 ml/mín./1,73 m² skulu fá meðferð með skammti samkvæmt töflu 2.

Meta skal nýrnastarfsemi við ákveðnar klínískar aðstæður meðan á meðferðinni stendur þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort, við samhliða notkun ákveðinna lyfja o.s.frv.).

Notkunartími

Meðferðartíma á að ákveða einstaklingsbundið byggt á mati á ávinningi og áhættu.

Gleymdur skammtur

Skammt af dabigatran etexílati sem hefur gleymst má taka allt að 6 klst. áður en áætlað er að taka næsta skammt. Sleppa á gleymdum skammti ef innan við 6 klst. eru að næsta áætlaða skammti. Aldrei má tvöfalda skammt til að bæta upp einstaka skammta sem gleymst hafa.

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Ekki skal hætta meðferð með dabigatran etexílati án ráðgjafar læknis. Ráðleggja skal sjúklingum eða umönnunaraðilum að hafa samband við lækinn ef sjúklingurinn fær einkenni frá meltingarfærum eins og meltingartruflanir (sjá kafla 4.8).

Skipt um meðferð

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

Mælt er með því að bíða í 12 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr dabigatran etexílati yfir í segavarnarlyf til inndælingar (sjá kafla 4.5).

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á dabigatran etexílati 0-2 klst. áður en kominn er tími fyrir næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í bláæð) (sjá kafla 4.5).

Úr dabigatran etexílat meðferð í K-vítamínhemla (VKA):

Sjúklingar skulu byrja notkun K-vítamínhemla 3 dögum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat. Vegna þess að dabigatran etexílat getur haft áhrif á INR (international normalized ratio) mun INR endurspeglar betur verkun K-vítamínhemla eftir að meðferð með dabigatran etexílat hefur verið hætt í að minnsta kosti tvo daga. Þangað til skal túlka INR gildi með varúð.

Úr K-vítamínhemlum (VKA) í dabigatran etexílat meðferð:

Hætta skal meðferð með K-vítamínhemlinum. Gefa má dabigatran etexílat um leið og INR er < 2,0.

Lyfjagjöf

Lyfið er til inntöku.

Hylkin má taka með eða án matar. Hylkin á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni, til að auðvelda flutning lyfsins niður í maga.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að opna ekki hylkið vegna þess að það getur aukið hættuna á blæðingu (sjá kafla 5.2 og 6.6).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) hjá fullorðnum sjúklingum
- eGFR < 50 ml/mín./1,73 m² hjá börnum
- Virk blæðing af klínískri þýðingu.
- Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiriháttar blæðingu. Þetta getur falið í sér núverandi eða nýlega sáramyndun í meltingarvegi, illkynja æxli með mikla blæðingarhættu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega skurðaðgerð á heila, mænu eða augum, nýlega blæðingu innan höfuðkúpu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá, æðamissmíð, æðagúlpa eða meiri háttar afbrigðileika æða í mænu eða heila
- Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. óþáttuðu heparíni (UFH), heparíni með lágan mólþunga (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarin, rivaroxaban, apixaban o.s.frv.) nema undir sérstökum kringumstæðum. Þær eru þegar verið er að skipta um segavarnarlyfjameðferð (sjá kafla 4.2), þegar óþáttað heparín er gefið í skömmtum sem eru nauðsynlegir til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar óþáttað heparín er gefið við brennsluáðgerð með hjartaþræðingu (catheter ablation) vegna gáttatífs (sjá kafla 4.5)
- Skert lifraráhrif eða lifrarsjúkdómur sem er líklegt að hafi áhrif á lifun.
- Samhliða altæk (systemic) meðferð með eftirfarandi öflugum P-gp hemlum: ketókónazólí, cyklosporín, itrakónazólí, dronedaroni og föstum samsettum skammti af glecaprevíri/pibrentasvíri (sjá kafla 4.5)

- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar (sjá kafla 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Nota á dabigatran etexílat með varúð við aðstæður þar sem aukin hættu er á blæðingu eða samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á blóðstorknun með því að hindra samloðun blóðflagna. Blæðing getur orðið hvar sem er meðan á meðferð stendur. Verði óútskýranleg lækun á gildum blóðrauða og/eða blóðkornaskilum eða blóðþrýstingi á að leita að blæðingarstað.

Við lífshættulega blæðingu eða blæðingu sem ekki næst stjórn á hjá fullorðnum sjúklingum, þegar þörf er á hröðum viðsnúningi á segavarnandi áhrifum dabigatrans er sértæka viðsnúningslyfið idarucizumab fáanlegt. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægt dabigatran. Ferskt heilblóð eða ferskt frosið plasma, storkuþáttaþykki (virkjuð eða ekki virkjuð), raðbrigða storkuþáttur VIIa eða blóðflögupykki eru aðrir mögulegir valkostir hjá fullorðnum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.9).

Hætta á blæðingu frá meltingarvegi eykst með notkun lyfja sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógreis og asetýlsalicýlsýru eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og jafnframt ef til staðar er vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði.

Áhættuþættir

Í töflu 3 er samantekt á þáttum sem geta aukið blæðingarhættu.

Tafla 3: Þættir sem geta aukið blæðingarhættu.

	Áhættuþáttur
Lyfhrifa- og lyfjahvarfafræðilegir þættir	Aldur ≥ 75 ára
Þættir sem auka þéttni dabigatrans í plasma	<u>Meiriháttar:</u> • Miðlungsskert nýrnastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum (30-50 ml/mín. CrCL) • Öflugir P-gp hemlar (sjá kafla 4.3 og 4.5) • Samhliða notkun með vægum til í meðallagi öflugum P-gp hemlum (t.d. amíódaróni, verapamíli, kínidíni og ticagrelori, sjá kafla 4.5) <u>Minniháttar:</u> • Lág líkamsþyngd (< 50 kg) hjá fullorðnum sjúklingum
Milliverkanir vegna lyfhrifa (sjá kafla 4.5)	• Asetýlsalicýlsýra og önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógreil • Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) • SSRI eða SNRI lyf • Önnur lyf sem geta truflað blóðstorknun
Sjúkdómar / aðgerðir sem fylgir sérstaklega mikil blæðingarhætta	• Meðfæddar eða áunnar truflanir á storknun • Blóðflagnafæð eða starfrænir gallar á blóðflögum • Nýleg taka vefjasýnis, meiriháttar áverki • Hjartabolsbólga af völdum baktería • Vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði

Takmörkuð gögn eru fyrirbyggjandi um fullorðna sjúklinga < 50 kg (sjá kafla 5.2).

Samtímis notkun dabigatran etexílat og P-gp hemla hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum en getur aukið hættuna á blæðingu (sjá kafla 4.5).

Varúðarreglur og viðbrögð við blæðingarhættu

Hvað varðar viðbrögð við fylgikvillum blæðinga, sjá einnig kafla 4.9.

Mat á ávinningi og áhættu

Ef fram koma sár, sjúkdómsástand, aðgerðir og/eða lyfjameðferð (eins og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), blóðflöguhemjandi lyf, SSRI og SNRI lyf, sjá kafla 4.5) sem marktækt eykur hættuna á meiriháttar blæðingu þarf vandlega að meta ávinning á móti áhættu. Einungis á að gefa dabigatran etexílat ef ávinningurinn er meiri en blæðingarhættan.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn með áhættuþætti, þar með talið sjúklinga með virka heilahimnubólgu, heilabólgu og innankúpuígerð (sjá kafla 5.1). Hjá þessum sjúklingum á einungis að gefa dabigatran etexílat ef væntanlegur ávinningur er meiri en blæðingarhættan.

Nákvæmt klínískt eftirlit

Mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti með einkennum blæðinga eða blóðleysis á meðferðartímanum, sérstaklega ef áhættuþættir fylgjast að (sjá töflu 3 hér að ofan). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar dabigatran etexílat er gefið samhliða verapamíli, amíóðaróni, kínidíni eða klarítrómýsíní (P-gp hemlum) og sér í lagi ef um er að ræða blæðingu, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Mælt er með nánú eftirliti með vísbendingum um blæðingar hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (sjá kafla 4.5).

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Sjúklingar sem fá bráða nýrnabilun verða að hætta á meðferð með dabigatran etexílati (sjá einnig kafla 4.3).

Eigi alvarlegar blæðingar sér stað skal hætta meðferð og finna uppruna blæðingarinnar og íhuga má notkun á sértæka viðsnúningslyfinu (idarucizumab) hjá fullorðnum sjúklingum. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægt dabigatran.

Notkun prótónpumpuhemla

Íhuga má gjöf prótónpumpuhemla til að hindra blæðingu úr meltingarvegi. Þegar um er að ræða sjúklinga á barnsaldri þarf að fylgja staðbundnum ráðleggingum um notkun prótónpumpuhemla.

Niðurstöður storkumælinga

Þrátt fyrir að almennt þurfi ekki að hafa reglulegt eftirlit með blóðþynningu af völdum lyfsins, getur mæling á blóðþynningu tengdri dabigatrani reynst hjálpleg til að greina of mikla útsetningu fyrir dabigatrani þegar viðbótaráhættuþættir eru til staðar.

Þynntur trombíními (diluted Thrombin Time (dTT)), ecarin storkutími (ecarin clotting time (ECT)) og virkjaður tromboplastíními (activated partial thromboplastin time (aPTT)) geta veitt gagnlegar upplýsingar, en niðurstöður þeirra skal túlka með varúð vegna breytileika milli prófana (sjá kafla 5.1). INR (international normalised ratio) mæling er óreiðanleg hjá sjúklingum á dabigatran etexílat meðferð og greint hefur verið frá fölskum jákvæðum INR hækkunum. Því á ekki að gera INR mælingar.

Tafla 4 sýnir tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi hjá fullorðnum sjúklingum sem geta tengst aukinni blæðingarhættu. Þessi mörk eru ekki þekkt hjá börnum (sjá kafla 5.1).

Tafla 4: Tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi hjá fullorðnum sjúklingum sem geta tengst aukinni blæðingarhættu.

Storkupróf (lággildi)	Mörk
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-föld eðlileg efri mörk]	Engar upplýsingar
aPTT [x-föld eðlileg efri mörk]	> 1,3
INR	Á ekki að nota

Notkun fibrínleysandi lyfja í meðferð við bráðu heilaslagi vegna blóðþurrðar

Íhuga má notkun fibrínleysandi lyfja í meðferð við bráðu heilaslagi vegna blóðþurrðar ef gildi dTT, ECT eða aPTT hjá sjúklingum mælist innan eðlilegra efri marka (ULN) samkvæmt staðbundnum viðmiðunarmörkum.

Skurðaðgerðir og inngríp

Sjúklingar á meðferð með dabigatran etexílati sem gangast undir skurðaðgerðir eða ífarandi aðgerðir eru í aukinni hættu á blæðingu. Því geta inngríp með skurðaðgerðum kallað á að notkun dabigatran etexílat sé hætt tímabundið.

Gæta skal varúðar þegar meðferð er hætt tímabundið vegna inngrípa og hafa verður eftirlit með blóðþynningu. Útskilnaður dabigatrans hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi getur tekið lengri tíma (sjá kafla 5.2). Þetta skal íhuga fyrir hvaða inngríp sem er. Í slíkum tilvikum getur storkupróf (sjá kafla 4.4 og 5.1) hjálpað til við að ákveða hvort stöðvun blæðingar sé enn ófullkomin.

Bráðaskurðaðgerð eða brýn aðgerð

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexílat. Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnaráhrifa er sértækt viðsnúningslyf fyrir dabigatran fáanlegt (idarucizumab) fyrir fullorðna sjúklinga. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægst dabigatran.

Ef dabigatran meðferð er snúið við verða sjúklingar berskjaldaðir fyrir hættu á segamyndun af völdum undirliggjandi sjúkdóms. Hefja má meðferð með dabigatran etexílati á ný þegar 24 klst. eru liðnar frá því að idarucizumab var gefið ef sjúklingurinn er í klínísku jafnvægi og viðunandi blæðingarstöðvun hefur náðst.

Meðalbráðar skurðaðgerðir/inngríp

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexílat. Skurðaðgerð/inngrípi á að fresta ef mögulegt er þar til a.m.k. 12 klst. eru frá síðasta skammti. Ef ekki er hægt að fresta skurðaðgerð getur blæðingarhætta aukist. Blæðingarhættu ætti að vega á móti hversu brátt inngrípið þarf að vera.

Valfrjálssar skurðaðgerðir

Ef hægt er á að stöðva meðferð með dabigatran etexílati a.m.k. 24 klst. fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir. Hjá sjúklingum í meiri hættu á blæðingu eða við meiriháttar skurðaðgerð, þar sem þörf gæti verið á að stöðva blæðingar alveg, skal íhuga að stöðva meðferð með dabigatran etexílati 2-4 sólarhringum fyrir skurðaðgerð.

Í töflu 5 er samantekt á reglum varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá fullorðnum sjúklingum.

Tafla 5: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá fullorðnum sjúklingum

Nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín.)	Áætlaður helmingunartími (klst.)	Stöðva skal meðferð með dabigatran etexílati fyrir valfrjálsar skurðaðgerðir	
		Mikil blæðingarhætta eða meiriháttar skurðaðgerð	Venjuleg hætta
≥ 80	~ 13	2 sólarhringum áður	24 klst. áður
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 sólarhringum áður	1-2 sólarhringum áður
≥ 30-< 50	~ 18	4 sólarhringum áður	2-3 sólarhringum áður (> 48 klst.)

Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá fullorðnum sjúklingum er að finna í töflu 6.

Tafla 6: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá börnum

Nýrnastarfsemi (eGFR í ml/mín./1,73 m ²)	Stöðva skal meðferð með dabigatrani fyrir valfrjálsar skurðaðgerðir
> 80	24 klst. áður
50 - 80	2 sólarhringum áður
< 50	Þessir sjúklingar hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.3).

Mænudeyfing/utanbastsdeyfing/mænustunga

Aðgerðir eins og mænudeyfing geta krafist þess að blóðstorkuferlið virki fullkomlega.

Hættan á myndun margúls í utanbasti eða í mænu getur verið aukin vegna áverka eða endurtekinna ástungna og vegna langvarandi notkunar utanbastsleggjar. Eftir að leggur er fjarlægður skulu líða a.m.k. 2 klst. áður en fyrsti skammturinn af dabigatran etexílati er gefinn. Hafa þarf eftirlit með stuttu millibili hjá þessum sjúklingum með tilliti til einkenna frá taugakerfi og einkenna um margúl í utanbasti eða í mænu.

Tímabil eftir aðgerð

Hefja skal meðferð með dabigatran etexílati á ný eins fljótt og auðið er eftir ífarandi aðgerð eða inn grip með skurðaðgerð, að því gefnu að klínískar aðstæður leyfi og að fullnægjandi stöðvun blæðingar hafi náðst.

Sjúklinga í blæðingarhættu eða sjúklinga í hættu á of mikilli útsetningu, sérstaklega sjúklinga með skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá einnig töflu 3), á að meðhöndla með varúð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Sjúklingar í mikilli lífshættu við aðgerð og með innri áhættuþætti fyrir blóðsegamyndun

Takmörkuð gögn eru til um virkni og öryggi dabigatran etexílati hjá þessum sjúklingum og skal því meðhöndla þá með varúð.

Aðgerð við mjaðmarbrot

Engin gögn liggja fyrir um notkun dabigatran etexílati hjá sjúklingum sem fara í aðgerð vegna mjaðmarbrots. Því er ekki hægt að mæla með meðferð.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með hækkuð lifrarensím > 2-föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá þátttöku í aðalrannsóknunum. Engin reynsla liggur fyrir af meðferð hjá þessum undirhópi sjúklinga og er því

ekki mælt með notkun dabigatran etexílat hjá þessum hópi. Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómur sem er líklegt að hafi áhrif á lifun eru frábendingar fyrir notkun lyfsins (sjá kafla 4.3).

Milliverkun við P-glýkóprótein virkja

Búast má við að samhliða notkun með P-glýkóprótein virkjum minnki þéttni dabigatrans í plasma og ber að varast notkun þeirra (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þ.m.t. dabigatran etexílat handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

Sjúklingar með virkt krabbamein (segar og segarek í bláæðum hjá börnum)

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi hjá börnum með virkt krabbamein.

Börn

Hjá tilteknum börnum, t.d. sjúklingum með sjúkdóm í smáþörmum sem getur haft áhrif á frásog, skal íhuga notkun segavarnarlyfs sem gefið er utan meltingarveggar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli flutningskerfa

Dabigatran etexílat er hvarfefni útflæðisdællunar P-glýkópróteins. Búast má við að samhliða gjöf P-glýkóprótein hemla (sjá töflu 7) leiði til aukinnar þéttni dabigatrans í plasma.

Hafi ekki verið mælt fyrir um annað er þörf á nákvæmu klínísku eftirliti (með einkennum blæðinga eða blóðleysis) þegar dabigatran er gefið samhliða öflugum P-glýkóprótein hemlum. Minnkun skammta getur verið nauðsynleg samhliða ákveðnum P-glýkóprótein hemlum (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tafla 7: Milliverkanir milli flutningskerfa

<u>P-gp hemlar</u>	
Samhliða notkun er frábending (sjá kafla 4.3)	
Ketókónazól	Ketókónazól hækkaði heildar dabigatran $AUC_{0-\infty}$ gildi 2,38-falt og C_{max} gildi 2,35-falt eftir stakan 400 mg skammt til inntöku og 2,53-falt og 2,49-falt eftir endurtekna skammta af 400 mg ketókónazóli til inntöku einu sinni á sólarhring.
Dronedaron	Þegar dabigatran etexílat og dronedaron voru gefin á sama tíma jukust $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} gildi dabigatrans í heild u.þ.b. 2,4-falt og 2,3-falt, talið upp í sömu röð, eftir endurtekna 400 mg skammta af dronedaroni tvisvar á sólarhring og u.þ.b. 2,1-falt og 1,9-falt, talið upp í sömu röð, eftir stakan 400 mg skammt.
Itrakónazól, cyklosporin	Samkvæmt <i>in vitro</i> niðurstöðum má búast við svipuðum áhrifum og með ketókónazóli.

Glecaprevír/pibrentasvír	Sýnt hefur verið fram á að samhliða notkun á dabigatran etexílati og föstum samsettum skammti af P-gp hemlunum glecaprevíri/pibrentasvíri eykur útsetningu fyrir dabigatrani og getur aukið hættu á blæðingu.
<i>Samhliða notkun ekki ráðlögð</i>	
Takrolímus	<i>In vitro</i> hefur verið sýnt fram á að takrolímus hefur svipuð hömlunaráhrif á P-glýkóprótein og koma fram hjá itrakónazóli og cyklosporini. Dabigatran etexílat hefur ekki verið klínískt rannsakað með takrolímus. Hins vegar benda takmörkuð klínísk gögn varðandi annað P-glýkóprótein hvarfefni (everólímus) til þess að hömlun takrolímus á P-glýkóprótein sé minni en sést hjá öflugum P-glýkóprótein hemlum.
<i>Gæta skal varúðar við samhliða notkun (sjá kafla 4.2 og 4.4)</i>	
Verapamíl	Þegar dabigatran etexílat (150 mg) var gefið með verapamíli til inntöku, hækkaði C_{max} og AUC fyrir dabigatran en umfang breytingarinnar er mismunandi eftir tímasetningu lyfjagjafar og lyfjaformi verapamíls (sjá kafla 4.2 og 4.4). Mesta hækkun dabigatran útsetningar sást við fyrsta skammt af verapamíli í lyfjaformi með hraða losun (immediate release) sem var gefið einni klst. fyrir inntöku dabigatran etexílat (hækkun á C_{max} u.þ.b. 2,8-föld og AUC u.þ.b. 2,5-föld). Áhrifin voru stigminnkandi við gjöf lyfjaforms með lengdan losunarhraða (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,9-föld og AUC u.þ.b. 1,7-föld) eða við gjöf endurtekinna skammta af verapamíli (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,6-föld og AUC u.þ.b. 1,5-föld). Engar mikilvægar milliverkanir sást þegar verapamíl var gefið 2 klst. eftir dabigatran etexílat (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,1-föld og AUC u.þ.b. 1,2-föld). Skýringin á þessu er sú að frásogi dabigatrans er lokið eftir 2 klst.
Amíóðarón	Þegar dabigatran etexílat var gefið samhliða stökum 600 mg skammti til inntöku af amíóðaróni voru umfang og hraði frásogs amíóðaróns og meginumbrotsefnis þess, DEA, nánast óbreytt. AUC og C_{max} dabigatran etexílat jukust u.þ.b. 1,6-falt og 1,5-falt, talið upp í sömu röð. Vegna langs helmingunartíma amíóðaróns gæti möguleikinn á milliverkun verið til staðar nokkrum vikum eftir að töku amíóðaróns er hætt (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Kínidín	Kínidín var gefið í skammtinum 200 mg á 2 klst. fresti að heildarskammti sem nam 1.000 mg. Dabigatran etexílat var gefið tvisvar á sólarhring í 3 daga samfelld, á þriðja deginum annaðhvort með eða án kínidíns. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, við jafnvægi og $C_{max,ss}$, við jafnvægi hækkuðu að meðaltali 1,53-falt og 1,56-falt, talið upp í sömu röð, við samhliða notkun kínidíns (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Klarítrómýsín	Þegar klarítrómýsín (500 mg tvisvar á sólarhring) var gefið ásamt dabigatran etexílati heilbrigðum sjálfboðaliðum sást hækkun á AUC sem var u.þ.b. 1,19-föld og C_{max} u.þ.b. 1,15-föld.
Ticagrelor	Þegar stakur skammtur af 75 mg dabigatran etexílati var gefinn samtímis 180 mg hleðsluskammti af ticagrelori, jókst AUC 1,73-falt og C_{max} 1,95-falt, talið upp í sömu röð, fyrir dabigatran. Eftir endurtekna skammta af ticagrelori 90 mg tvisvar á sólarhring jókst útsetning fyrir dabigatrani, C_{max} 1,56-falt og AUC 1,46-falt, talið upp í sömu röð. Samhliða gjöf 180 mg hleðsluskammts af ticagrelori og 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi) jók $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran

	1,49-falt og 1,65-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Þegar 180 mg hleðsluskammtur af ticagrelori var gefinn 2 klst. eftir 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi) minnkaði aukning $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran í 1,27-falt og 1,23-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Mælt er með þessari seinkuðu gjöf á hleðsluskammti ticagrelors. Samhliða gjöf 90 mg af ticagrelori tvisvar sinnum á sólarhring (viðhaldsskammtur) og 110 mg af dabigatran etexílati jók aðlagð $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran 1,26-falt og 1,29-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu.
Posakónazól	Posakónazól hemur einnig P-glýkóprótein að einhverju leyti en hefur ekki verið klínískt rannsakað. Gæta skal varúðar þegar dabigatran etexílat er gefið samhliða posakónazóli.
<u>P-glýkóprótein virkjar</u>	
Forðast skal samhliða notkun	
t.d. rifampisín, jóhannesarjurt (St. John's wort, Hypericum perforatum), karbamazepín eða fenytoín	Búast má við að samhliða gjöf minnki þéttni dabigatrans. Lyfjagjöf, á undan notkun dabigatrans, með virkjanum rifampisíni í skammtinum 600 mg einu sinni á sólarhring í 7 sólarhringa minnkaði heildar hámarksgildi dabigatrans og heildarútsetningu um 65,5 % og 67 %, talið upp í sömu röð. Örvandi áhrifin minnkuðu, sem leiddi til þess að útsetning fyrir dabigatrani var nálægt viðmiðunargildinu 7 sólarhringum eftir að meðferð með rifampisíni var hætt. Frekari aukning á aðgengi sást ekki eftir 7 sólarhringa til viðbótar.
<u>Próteasahemlar eins og ritonavír</u>	
Samhliða notkun ekki ráðlögð	
t.d. ritonavír og samsetning þess með öðrum próteasahemlum	Hafa áhrif á P-glýkóprótein (annaðhvort sem hemlar eða virkjar). Þeir hafa ekki verið rannsakaðir og er því samhliða notkun þeirra með dabigatran etexílati ekki ráðlögð.
<u>P-glýkóprótein hvarfefni</u>	
Dígoxín	Í rannsókn sem gerð var á 24 heilbrigðum einstaklingum sem fengu dabigatran etexílat samhliða dígoxíni komu ekki fram breytingar á dígoxíni og engar mikilvægar breytingar á útsetningu fyrir dabigatrani sást.

Segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Engin eða takmörkuð reynsla er af meðferð með eftirfarandi lyfjum samtímis meðferð með dabigatran etexílati sem getur aukið blæðingarhættu: segavarnarlyf eins og óþáttað heparín, heparín með lágan mólþunga og heparínafleiður (fondaparinux, desirúdin), segaleysandi lyf og vítamín-K hemlar, rivaroxaban eða önnur segavarnarlyf til inntöku (sjá kafla 4.3) og lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og GPIIb/IIIa viðtaka hemlar, tíklópídín, prasugrel, ticagrelor, dextran og súlfínprázón (sjá kafla 4.4).

Gefa má óþáttað heparín í skömmtum sem þarf til að halda bláæðaleggjum eða slagæðaleggjum

opnum hjá sjúklingnum eða við brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs (sjá kafla 4.3).

Tafla 8: Milliverkanir við segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Bólqueyðandi gígatrylf (NSAID)	Bólqueyðandi gígatrylf gefin í stuttan tíma til verkjastíllingar hafa ekki reynst tengjast aukinni blæðingarhættu þegar þau eru gefin samhliða dabígatran etexílati. Við langtíma notkun í III. stígs klínískri rannsókn þar sem dabígatran var borið saman við warfarin við að koma í veg fyrir heílaslag hjá sjúklingum með gáttatíf (RE-LY), jók notkun bólqueyðandi gígatrylfja blæðingarhættu um u.þ.b. 50 % með bæði dabígatran etexílati og warfarini.
Klópídógreí	Hjá ungum heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum leiddi samhliða gjöf dabígatran etexílat og klópídógreí ekki til frekari lengingar á blæðingartíma háráðablóðs borið saman við klópídógreí einlyfjameðferð. Að auki reyndust $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi fyrir dabígatran og storkuáhrif fyrir tilstilli dabígatrans eða hömlun á samloðun blóðflagna fyrir tilstilli klópídógreí í meginatriðum vera óbreytt þegar samsett meðferð var borin saman við einlyfjameðferð hvors lyfs fyrir sig. Með hleðsluskammti sem nam 300 mg eða 600 mg af klópídógrei jókst $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi fyrir dabígatran um u.þ.b. 30-40 % (sjá kafla 4.4).
Asetýlsalicýlsýra	Samhliða gjöf asetýlsalicýlsýru og 150 mg dabígatran etexílat tvisvar á sólarhring getur aukið blæðingarhættu frá 12 % í 18 % með 81 mg asetýlsalicýlsýru og í 24 % með 325 mg asetýlsalicýlsýru (sjá kafla 4.4).
Heparín með lágan mólpunga (LMWH)	Samhliða notkun heparíns með lágan mólpunga, eins og enoxaparíns, með dabígatran etexílati hefur ekki verið sérstaklega rannsökuð. Eftir að skipt var úr 3 daga meðferð með 40 mg enoxaparin einu sinni á sólarhring undir húð, var útsetning fyrir dabígatrani lítilsháttar minni 24 klst. eftir síðasta skammt af enoxaparini en eftir að dabígatran etexílat var gefið eitt og sér (stakur 220 mg skammtur). Hærri and-FXa/FIIA virkni sást eftir gjöf dabígatran etexílat með enoxaparin formeðferð miðað við eftir meðferð með dabígatran etexílati eingöngu. Þetta er álitíð vera vegna yfirfærsluáhrifa enoxaparín meðferðar og er ekki talið klínískt mikilvægt. Önnur blóðþynningarpróf tengd dabígatrani voru ekki marktækt breytt við formeðferð með enoxaparini.

Aðrar milliverkanir

Tafla 9: Aðrar milliverkanir

<u>Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI) eða sérhæfðir serótónín norepinefrín endurupptöku hemlar (SNRI)</u>	
SSRI og SNRI lyf	SSRI og SNRI lyf juku blæðingarhættu hjá öllum meðferðarhópunum í III. stígs klínískri rannsókn þar sem dagíbatran var borið saman við warfarin í fyrirbyggjandi meðferð gegn heílaslagi hjá sjúklingum með gáttatíf (RE-LY).
<u>Lyf sem hafa áhrif á sýrustig í maga</u>	
Pantóprazól	Þegar Pradaxa var gefið samhliða pantóprazóli lækkaði AUC gíldi dabígatrans um u.þ.b. 30 %. Pantóprazól og aðrir prótónpumpuhamlar voru gefnir samhliða Pradaxa í klínískum rannsóknum og virtist samhliða gjöf prótónpumpuhamla ekki minnka verkun Pradaxa.
Ranítítín	Þegar ranítítín var gefið samhliða dabígatran etexílati hafði það engin klínískt marktæk áhrif á frásög dabígatrans.

Milliverkanir tengdar umbrotaleiðum dabígatran etexílat og dabígatrans

Dabígatran etexílat og dabígatran umbrotna ekki fyrir tilstilli kýtókróm P450 kerfisins og höfðu engin

áhrif *in vitro* á cytókrom P450 ensím úr mönnum. Því er ekki búist við milliverkunum milli skyldra lyfja og dabigatrans.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með Pradaxa stendur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Pradaxa á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pradaxa ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif dabigatrans á ungbörn á brjósti. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Pradaxa stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi notkun hjá mönnum.

Í dýrarannsóknum hafa sést áhrif á frjósemi kvendýra sem fækkun hreiðrana og aukningu á missi fyrir hreiðrun við 70 mg/kg skammt (5-föld útsetning í plasma sjúklinga). Engin önnur áhrif á frjósemi kvendýra sást. Engin áhrif voru á frjósemi karldýra. Við skammta sem höfðu eiturvekanir á móður (5 til 10-föld útsetning í plasma sjúklinga) sást minnkun á líkamsþyngd fósturs og lífslíkum fósturvísis og fósturs ásamt aukningu á fósturgöllum í rottum og kaninum. Í rannsóknum fyrir og eftir fæðingu sást aukning í tíðni fósturláta við skammta sem höfðu eituráhrif á móður (skammtur sem samsvarar fjórfaldri útsetningu í plasma sjúklinga).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dabigatran etexílat hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Dabigatran etexílat hefur verið metið í klínískum rannsóknum hjá u.þ.b. 64.000 sjúklingum; þar af fengu u.þ.b. 35.000 sjúklingar meðferð með dabigatran etexílati.

Í virkum viðmiðunarrannsóknum (actively controlled) á forvörn gegn segum og segareki í bláæðum fengu 6.684 sjúklingar meðferð með 150 mg eða 220 mg af dabigatran etexílati á sólarhring.

Algengasta tilvikið sem tilkynnt var um var blæðing sem átti sér stað hjá u.þ.b. 14 % sjúklinga; tíðni mikilla blæðinga (þ.m.t. blæðing í skurðsári) er lægri en 2 %.

Þó að meiriháttar eða alvarleg blæðing hafi verið mjög sjaldgæf aukaverkun í klínískum rannsóknum getur hún komið fram og óháð staðsetningu valdið fötlun, lífshættu og jafnvel dauða.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Tafla 10 sýnir aukaverkanir flokkaðar eftir líffærum og tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 10: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum/Staðlað heiti	Tíðni
Blóð og eitlar	
Minnkaður blóðrauði	Algengar
Blóðleysi	Sjaldgæfar
Lækkuð blóðkornaskil	Sjaldgæfar
Blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar
Daufkyrningafæð	Tíðni ekki þekkt
Kyrningapurð	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	
Lyfjaofnæmi	Sjaldgæfar
Bráðaofnæmisviðbrögð	Mjög sjaldgæfar
Ofnæmisbjúgur	Mjög sjaldgæfar
Ofsakláði	Mjög sjaldgæfar
Útbrot	Mjög sjaldgæfar
Kláði	Mjög sjaldgæfar
Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	
Blæðing innan höfuðkúpu	Mjög sjaldgæfar
Æðar	
Margúll	Sjaldgæfar
Blæðing frá skurðsári	Sjaldgæfar
Blæðing	Mjög sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Blóðnasir	Sjaldgæfar
Blóðhósti	Mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	
Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar
Blæðing frá endaparmi	Sjaldgæfar
Blæðing frá gyllinæð	Sjaldgæfar
Niðurgangur	Sjaldgæfar
Ógleði	Sjaldgæfar
Uppköst	Sjaldgæfar
Sár í meltingarvegi, þ.m.t. sár í vélinda	Mjög sjaldgæfar
Maga- og vélindabólga	Mjög sjaldgæfar
Vélindabakflæði	Mjög sjaldgæfar
Kviðverkir	Mjög sjaldgæfar
Meltingartruflun	Mjög sjaldgæfar
Kyngingartregða	Mjög sjaldgæfar
Lifur og gall	
Óeðlileg lifrarstarfsemi/ Lifrarpróf óeðlileg	Algengar
Alanínamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Aspartatamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Lifransím, hækkuð	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	

Húðblæðingar	Sjaldgæfar
Hármissir	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	
Blæðing í lið	Sjaldgæfar
Nýru og þvaggfæri	
Blæðing frá þvagg- og kynfærum, þ.m.t. blóð í þvagi	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Blæðing á stungustað	Mjög sjaldgæfar
Blæðing við æðalegg	Mjög sjaldgæfar
Blóðug útfærð	Mjög sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Blæðing vegna áverka	Sjaldgæfar
Margúll eftir aðgerð	Sjaldgæfar
Blæðing eftir aðgerð	Sjaldgæfar
Útfærð eftir aðgerð	Sjaldgæfar
Sáraútfærð	Sjaldgæfar
Blæðing í skurðsári	Mjög sjaldgæfar
Blóðleysi eftir aðgerð	Mjög sjaldgæfar
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	
Útfærð úr sári	Mjög sjaldgæfar
Útfærð eftir aðgerð	Mjög sjaldgæfar

Lýsing á völdum aukaverkunar

Blæðingarviðbrögð

Vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar getur notkun dabigatran etexíls tengst aukinni hættu á duldu eða sýnilegum blæðingum frá hvaða vef eða líffæri sem er. Vísbendingar, einkenni og alvarleiki (þ.m.t. dauðsfall) er breytilegt eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og/eða blóðleysi. Í klínískum rannsóknum sást blæðing frá slímhúð (t.d. frá meltingarfærum, kyn- eða þvaggfærum) oftast meðan á langvarandi dabigatran etexílat meðferð stóð, samanborið við meðferð með K-vítamínhefnum. Til viðbótar við fullnægjandi klínískt eftirlit eru mælingar á gildum blóðrauða og/eða blóðkornaskilum því gagnlegar til að greina dulda blæðingu. Hætta á blæðingum getur aukist hjá ákveðnum sjúklingahópum, t.d. sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og/eða við samhliða meðferð sem hefur áhrif á blæðingarstöðvun eða með öflugum P-gp hefnum (sjá kafla 4.4, Blæðingarhætta). Fylgikvillar blæðinga geta lýst sér sem þróttleysi, fölv, sundl, höfuðverkur eða óútskýrð bólga, mæði og óútskýrt lost.

Tilkynnt hefur verið um þekkta fylgikvilla blæðinga, eins og rýmisheilkenni (compartment syndrome) og bráða nýrnabilun vegna ófullnægjandi gegnflæðis ásamt nýrnakvilla tengdum segavarnarlyfjum hjá sjúklingum með áhættuþætti sem valda tilhneigingu til slíks, við notkun dabigatran etexíls. Því skal íhuga möguleikann á blæðingu við mat á ástandi hjá öllum sjúklingum á blóðþynningu. Sérstakt viðsnúningslyf fyrir dabigatran, idarucizumab, er fáanlegt ef um er að ræða óviðráðanlega blæðingu hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.9).

Tafla 11 sýnir fjölda (%) sjúklinga sem fengu blæðingu sem aukaverkun á meðferðartímabilinu í tveimur klínískum lykilrannsóknum á ábendingunni fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum eftir mjaðmar- eða hnéliðskipti, eftir skammtastærð.

Tafla 11: Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu blæðingu sem aukaverkun

	Dabigatran etexílat 150 mg N (%)	Dabigatran etexílat 220 mg N (%)	Enoxaparín N (%)
Meðhöndlaðir	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Meiriháttar blæðingar	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Blæðingar	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Kyrningaburrð og daufkyrningafæð

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um kyrningaburrð og daufkyrningafæð eftir að notkun dabigatran etexílat var samþykkt. Þar sem tilkynningar um aukaverkanir við lyfjagát eftir markaðssetningu koma frá þýði af óvissri stærð, er ekki mögulegt að ákvarða tíðni þeirra á áreiðanlegan hátt. Tíðni tilkynninganna var áætluð 7 tilvik á hverja 1 milljón sjúklinga ára fyrir kyrningaburrð og 5 tilvik á hverja 1 milljón sjúklinga ára fyrir daufkyrningafæð.

Börn

Öryggi dabigatran etexílat sem meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum var rannsakað í tveimur III. stigs rannsóknum (DIVERSITY og 1160.108). Alls höfðu 328 börn fengið meðferð með dabigatran etexílati. Sjúklingarnir fengu dabigatran etexílat samsetningu sem hentaði hverjum aldurshópi í skömmtum sem aðlagðir höfðu verið að aldri og þyngd.

Búist er við að öryggi hjá börnum sé í heildina það sama og hjá fullorðnum.

Alls fengu 26 % barna sem fengu meðferð með dabigatran etexílati við segum og segareki í bláæðum og sem forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum aukaverkanir.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Tafla 12 sýnir aukaverkanir sem komu fram í rannsóknum á meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum. Þær eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 12: Aukaverkanir

	Tíðni
Flokkun eftir líffærum / Staðlað heiti.	Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum
Blóð og eitlar	
Blóðleysi	Algengar
Minnkaður blóðrauði	Sjaldgæfar
Blóðflagnafæð	Algengar
Lækkuð blóðkornaskil	Sjaldgæfar
Daufkyrningafæð	Sjaldgæfar
Kyrningaburrð	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	
Lyfjaofnæmi	Sjaldgæfar
Útbrot	Algengar
Kláði	Sjaldgæfar
Bráðaofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt

Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
Ofsakláði	Algengar
Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	
Blæðing innan höfuðkúpu	Sjaldgæfar
Æðar	
Margúll	Algengar
Blæðing	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Blóðnasir	Algengar
Blóðhósti	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	
Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar
Kviðverkir	Sjaldgæfar
Niðurgangur	Algengar
Meltingartruflun	Algengar
Ógleði	Algengar
Blæðing frá endaparmi	Sjaldgæfar
Blæðing frá gyllinæð	Tíðni ekki þekkt
Sár í meltingarvegi, þ.m.t. sár í vélinda	Tíðni ekki þekkt
Maga- og vélindabólga	Sjaldgæfar
Vélindabakflæði	Algengar
Uppköst	Algengar
Kyngingartregða	Sjaldgæfar
Lifur og gall	
Óeðlileg lifrarstarfsemi/ Lifrarpróf óeðlileg	Tíðni ekki þekkt
Alanínamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Aspartatamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Lifrarensím, hækkuð	Algengar
Gallrauðaaukning í blóði	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Húðblæðingar	Sjaldgæfar
Hármissir	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	
Blæðing í lið	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	
Blæðing frá þvag- og kynfærum, þ.m.t. blóð í þvagi	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Blæðing á stungustað	Tíðni ekki þekkt
Blæðing við æðalegg	Tíðni ekki þekkt
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Blæðing vegna áverka	Sjaldgæfar
Blæðing í skurðsári	Tíðni ekki þekkt

Blæðingarviðbrögð

Í tveimur III. stigs rannsóknum á ábendingunni meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum fengu alls 7 sjúklingar (2,1 %) meiriháttar blæðingartilvik, 5 sjúklingar (1,5 %) fengu klínískt mikilvægt blæðingartilvik sem ekki var meiriháttar og 75 sjúklingar (22,9 %) fengu minniháttar blæðingartilvik. Tíðni blæðingartilvika var í heildina hærri hjá elsta aldurshópnum (12 til < 18 ára: 28,6 %) en hjá yngri aldurshópnum (frá fæðingu til < 2 ára: 23,3 %; 2 til < 12 ára: 16,2 %). Meiriháttar eða alvarleg blæðing, óháð staðsetningu, getur valdið fötlun, lífshættu og jafnvel dauða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Skammtar af dabigatran etexílati sem eru hærri en ráðlagðir skammtar valda aukinni blæðingarhættu hjá sjúklingum.

Ef grunur er um ofskömmtn getur storkupróf hjálpað til við að meta blæðingarhættu (sjá kafla 4.4 og 5.1). Kvarðað magnbundið dTT próf (þynntur trombíntími) eða endurteknar mælingar á dTT geta spáð fyrir um hvenær ákveðnum dabigatran gildum verði náð (sjá kafla 5.1), einnig þegar gripið hefur verið til viðbótaraðgerða t.d. skilunar.

Of mikil blóðþýnning getur leitt til þess að gera verður hlé á meðferð með dabigatran etexílati. Þar sem dabigatran skilst fyrst og fremst út um nýru verður að viðhalda fullnægjandi þvagmyndun. Próteinbinding er lítil og skilst því dabigatran út með blóðskilun, en í klínískum rannsóknum er lítil klínísk reynsla fyrir hendi sem sýnir notagildi þeirrar aðgerðar (sjá kafla 5.2).

Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga

Ef um fylgikvilla blæðingar er að ræða verður að hætta meðferð með dabigatran etexílati og greina uppruna blæðingarinnar. Metið eftir klínísku ástandi skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem lækinn ákveður, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð eða meðferð til að viðhalda blóðrúmmáli.

Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa dabigatrans hjá fullorðnum sjúklingum er sértækt viðsnúningslyf (idarucizumab), sem hemur lyfhrif dabigatrans, fáanlegt. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum (sjá kafla 4.4).

Hafa má í huga storkupáttapýkkni (virkjuð eða ekki virkjuð) eða raðbrigðapátt VIIa. Nokkur reynsla úr tilraunum styður að þessi lyf leiki hlutverk í að upphæfa segavarnandi áhrif dabigatrans, en mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notagildi þess við klínískar aðstæður sem og um hugsanlega hættu á endurkomu segareks. Storkupróf geta verið óáreiðanleg eftir gjöf fyrrgreindra storkupáttapýkkna. Gæta skal varúðar við túlkun slíkra prófa. Einnig ætti að íhuga gjöf blóðflöguþýkkis í tilvikum þar sem blóðflagnafæð er til staðar eða notuð hafa verið langvirk blóðflöguhemjandi lyf. Hverskyns meðferð við einkennum verður að veita samkvæmt mati læknisins.

Í tilfellum meiriháttar blæðinga, háð aðstæðum á hverjum stað, ætti að íhuga ráðgjöf frá sérfræðingi í storkupáttum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf (antithrombotica), hemlar með beina verkun á trombín, ATC flokkur: B01AE07.

Verkunarháttur

Dabigatran etexílat er lítil sameind sem er forlyf og hefur enga lyfjafræðilega verkun. Eftir inntöku frásogast dabigatran etexílat hratt og umbrotnar í dabigatran með esterasahvötuðu vatnsrofi í plasma og lifur. Dabigatran er öflugur, afturkræfur, samkeppnis-, trombínhemill með beina verkun og er

aðalþátturinn sem er virkur í plasma.

Þar sem trombín (serín próteasi) auðveldar umbreytingu fibrínógens í fibrín í storkuferlinu, kemur hömlun þess í veg fyrir segamyndun. Dabigatran hamlar fríu trombíni, fibrínbundnu trombíni og trombín-örvaðri blóðflagnakekkjun.

Lyfhrif

In vivo og *ex vivo* dýrarannsóknir hafa sýnt segavarnandi verkun dabigatrans og virkni þess gegn blóðstorknun eftir gjöf dabigatrans í bláæð og dabigatran etexílati til inntöku, í mismunandi dýralíkönunum af segamyndun.

Skýr fylgni er milli plasmabéttni dabigatrans og umfangi segavarnandi áhrifa samkvæmt II. stigs rannsóknum. Dabigatran lengir trombín tíma (TT), ECT og aPTT.

Kvarðaður magnbundinn þynntur trombín tími (dTT) gefur mat á plasmabéttni dabigatrans sem hægt er að bera saman við þá plasmabéttni dabigatrans sem búist er við. Þegar plasmabéttni dabigatrans er við eða undir magnákvörðunarmörkum samkvæmt kvörðuðu dTT prófi skal íhuga viðbótar storkupróf svo sem TT, ECT eða aPTT.

ECT getur gefið beina mælingu á virkni beinna trombínhemla.

aPTT próf er víða fáanlegt og gefur nokkra vísbendingu um segavarnandi áhrif dabigatrans. Hins vegar hefur aPTT próf takmarkaða næmni og á ekki við til nákvæmrar mælingar á segavarnandi verkun, sérstaklega ekki þegar blóðþéttni dabigatrans er há. Þó að há aPTT gildi skuli túlka með varúð, benda há aPTT gildi til þess að sjúklingurinn sé blóðþynntur.

Almennt má ætla að þessar mælingar á segavarnandi verkun geti endurspeglad styrk dabigatrans og geti verið leiðbeinandi um mat á blæðingarhættu, þ.e.a.s. mælingar sem eru yfir 90. hundraðsmarki af dabigatran lágstyrk og storkupróf svo sem aPTT sem tekið er við lágstyrk (fyrir aPTT mörk sjá kafla 4.4, töflu 4) er talið tengjast aukinni blæðingarhættu.

Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum

Margfeldismeðaltal hástyrks dabigatrans við jafnvægi (eftir dag 3) í plasma, mælt u.þ.b. 2 klst. eftir gjöf 220 mg af dabigatran etexílati, var um 70,8 ng/ml, á bilinu 35,2-162 ng/ml (25.-75. hundraðsmark). Margfeldismeðaltal lágstyrks (trough concentration) dabigatrans mælt við lok skammtabils (þ.e. 24 klst. eftir 220 mg skammt af dabigatran) var að meðaltali 22,0 ng/ml, á bilinu 13,0-35,7 ng/ml (25.-75. hundraðsmark).

Í sérstakri rannsókn sem einungis tók til sjúklinga með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun, CrCl 30-50 ml/mín.) sem fengu 150 mg af dabigatran etexílati einu sinni á sólarhring, var margfeldismeðaltal lágstyrks dabigatrans mælt við lok skammtabils að meðaltali 47,5 ng/ml, á bilinu 29,6-72,2 ng/ml (25.-75. hundraðsmark).

Hjá sjúklingum sem eru á fyrirbyggjandi meðferð gegn segum og segareki í bláæðum eftir ísetningu gerviliðar í mjöðm eða hné með 220 mg af dabigatran etexílati einu sinni á sólarhring,

- var 90. hundraðsmark plasmabéttni dabigatrans 67 ng/ml, mælt við lágstyrk (20-28 klst. eftir fyrri skammt) (sjá kafla 4.4 og 4.9),
- var 90. hundraðsmark aPTT við lágstyrk (20-28 klst. eftir fyrri skammt) 51 sekúnda, sem eru 1,3-föld eðlileg efri mörk.

ECT var ekki mælt hjá sjúklingum sem voru á fyrirbyggjandi meðferð gegn segum og segareki í bláæðum eftir ísetningu gerviliðar í mjöðm eða hné með 220 mg af dabigatran etexílati einu sinni á sólarhring.

Verkun og öryggi

Kynþáttur

Enginn klínískt mikilvægur munur vegna kynþáttar kom fram milli sjúklinga af hvítum, afrískum-amerískum, spænskum, japönskum eða kínverskum kynþætti.

Klínískar rannsóknir á forvörn gegn segum og segareki í bláæðum hjá sjúklingum eftir stórar skurðaðgerðir þar sem skipt er um liði

Í 2 stórum slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samhliða hópum til staðfestingar á skömmtum fengu sjúklingar sem gengust undir valfrjálsar stórar bæklunarskurðaðgerðir (önnur til að skipta um hnélið og hin til að skipta um mjaðmarlið) dabigatran etexílat 75 mg eða 110 mg innan 1-4 klukkustunda eftir aðgerð og síðan 150 mg eða 220 mg einu sinni á sólarhring eftir það, áður var tryggt að blæðingar væru stöðvaðar, eða enoxaparín 40 mg daginn fyrir aðgerð og daglega eftir það. Í RE-MODEL rannsókninni (skipt um hnélið) stóð meðferð í 6-10 daga og í RE-NOVATE rannsókninni (skipt um mjaðmarlið) í 28-35 daga. Í heild fengu 2.076 sjúklingar (hné) og 3.494 (mjöðm) meðferð, hvor hópur fyrir sig.

Heildartilvik bláæðasegareks (þ.m.t. lungnasegarek, nærlægur og útlægur blóðsegi í djúplægri bláæð, með einkennum eða án, sem sáust við bláæðamyndatöku) og dánartíðni af öðrum orsökum mynduðu aðalendapunkt í báðum rannsóknunum. Heildar meiriháttar bláæðasegarekstilvik (þ.m.t. lungnasegarek og nærlægur blóðsegi í djúplægri bláæð, með einkennum eða án, sem sáust við bláæðamyndatöku) og dánartíðni vegna bláæðasegareks mynduðu aukaendapunkt og er hann talinn hafa meira klínískt gildi.

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu að segavarnandi verkun 220 mg og 150 mg af dabigatran etexílati var tölfræðilega jafngild verkun enoxaparíns hvað varðar samtals bláæðasegarekstilvik og dánartíðni af öðrum orsökum. Punktmat fyrir tíðni meiriháttar bláæðasegarekstilvika og dánartíðni vegna bláæðasegareks var heldur lakara fyrir 150 mg skammt en fyrir enoxaparín (tafla 13). Betri niðurstöður sáust fyrir 220 mg skammt þar sem punktmat fyrir meiriháttar bláæðasegarekstilvik var heldur betra en fyrir enoxaparín (tafla 13).

Klínískar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingaþýði sem hefur meðalaldur > 65 ár.

Enginn munur sást milli karla og kvenna hvað varðar virkni og öryggi í 3. stigs klínískum rannsóknum.

Í sjúklingaþýði í RE-MODEL og RE-NOVATE rannsóknunum (5.539 sjúklingar meðhöndlaðir) voru 51 % jafnframt með háþrýsting, 9 % voru jafnframt með sykursýki, 9 % voru jafnframt með kransæðasjúkdóm og 20 % höfðu sögu um lélegar bláæðar. Enginn þessara sjúkdóma virtist hafa áhrif á verkun dabigatrans á bláæðasegarek eða blæðingartíðni.

Niðurstöður fyrir endapunktinn meiriháttar bláæðasegarek og dánartíðni tengd bláæðasegareki voru einsleitar hvað varðar aðal virkniendapunkt og eru sýndar í töflu 13.

Niðurstöður fyrir endapunktinn heildar bláæðasegarekstilvik og dánartíðni af öðrum orsökum eru sýndar í töflu 14.

Niðurstöður fyrir endapunkta meiriháttar blæðinga eru sýndar í töflu 15 hér fyrir neðan.

Tafla 13: Greining á meiriháttar bláæðasegareki og dánartíðni tengd bláæðasegareki á meðferðartíma í RE-MODEL og RE-NOVATE rannsóknunum á bæklunarskurðaðgerðunum.

Rannsókn	Dabigatran etexílat 220 mg	Dabigatran etexílat 150 mg	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (mjöðm)			
Fjöldi	909	888	917
Tíðni (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Áhættuhlutfall miðað við enoxaparín (%)	0,78	1,09	
95 % CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (hné)			
Fjöldi	506	527	511
Tíðni (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Áhættuhlutfall miðað við enoxaparín	0,73	1,08	
95 % CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tafla 14: Greining á bláæðasegarekstilvikum samtals og dánartíðni af öðrum orsökum á meðferðartíma í RE-NOVATE og RE-MODEL rannsóknunum á bæklunarskurðaðgerðunum.

Rannsókn	Dabigatran etexílat 220 mg	Dabigatran etexílat 150 mg	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (mjöðm)			
Fjöldi	880	874	897
Tíðni (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Áhættuhlutfall miðað við enoxaparín	0,9	1,28	
95 % CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (hné)			
Fjöldi	503	526	512
Tíðni (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Áhættuhlutfall miðað við enoxaparín	0,97	1,07	
95 % CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tafla 15: Meiriháttar blæðingar á mismunandi meðferð í RE-MODEL og RE-NOVATE rannsóknunum.

Rannsókn	Dabigatran etexílat 220 mg	Dabigatran etexílat 150 mg	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (mjöðm)			
Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga	1.146	1.163	1.154
Fjöldi meiriháttar blæðinga (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (hné)			
Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga	679	703	694
Fjöldi meiriháttar blæðinga (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Klínískar rannsóknir á fyrirbyggjandi meðferð gegn segareki hjá sjúklingum með gervihjartalokur

Í II. stigs rannsókn var skoðuð notkun dabigatran etexílat og warfaríns hjá alls 252 sjúklingum sem höfðu nýlega fengið gervihjartaloku (þ.e. í sömu sjúkráhúslugu) og hjá sjúklingum sem höfðu fengið gervihjartaloku fyrir meira en þremur mánuðum. Fleiri tilvik segareks (aðallega heillaslag og segamyndun við gervihjartaloku með eða án einkenna) og fleiri blæðingartilvik komu fram hjá þeim sem fengu dabigatran etexílat en þeim sem fengu warfarín. Hjá sjúklingum sem voru nýkomnir úr aðgerð var meiriháttar blæðing aðallega vegna blæðingar í gollurshúsi, einkum hjá sjúklingum sem byrjuðu fljótt (þ.e. á 3. degi) eftir hjartalokuskriptin á meðferð með dabigatran etexílati (sjá kafla 4.3).

Börn

Klínískar rannsóknir á forvörn gegn segum og segareki í bláæðum hjá sjúklingum eftir stórar skurðaðgerðir þar sem skipt er um liði

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Pradaxa hjá öllum undirhópum barna til að fyrirbyggja segarek fyrir ábendinguna fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum hjá sjúklingum sem gengist hafa undir valfrjálsa skurðaðgerð þar sem skipt var um mjaðmarlið eða skurðaðgerð þar sem skipt var um hnélið (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum

DIVERSITY rannsóknin var gerð til að sýna fram á verkun og öryggi dabigatran etexílat samborið við hefðbundna meðferð (standard of care, SOC) við segum og segareki í bláæðum hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Rannsóknin var hönnuð sem opin, slembiröðuð rannsókn með samhliða hópum til að meta jafngildi (non-inferiority). Sjúklingunum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort samsetningu af dabigatran etexílati sem hentaði hverjum aldurshópi (hylki, húðað kyrni eða mixtúru, lausn) (skammtar aðlagðar að aldri og þyngd) eða hefðbundna meðferð sem samanstóð af heparíni með lágan mólþunga (LMWH), K-vítamín hemlum (VKA) eða fondaparinuxi (1 sjúklingur 12 ára). Aðalendapunkturinn var samsettur endapunktur sjúklinga sem voru fullkomlega lausir við segamyndun, höfðu ekki fengið endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum eða látist vegna tilvika sem tengdust segum og segareki í bláæðum. Sjúklingar með virka heilahimnubólgu, heilabólgu og innankúpuígerð voru útilokaðir.

Alls var 267 sjúklingum slembiraðað. Af þeim fengu 176 sjúklingar meðferð með dabigatran etexílati og 90 sjúklingar fengu hefðbundna meðferð (1 slembiraðaður sjúklingur sem fékk ekki meðferð). 168 sjúklingar voru á aldrinum frá 12 ára til yngri en 18 ára, 64 sjúklingar á aldrinum frá 2 ára til yngri en 12 ára, og 35 sjúklingar voru yngri en 2 ára.

Af slembiröðuðu sjúklingunum 267 uppfyllti 81 sjúklingur (45,8 %) í dabigatran etexílat hópnum og 38 sjúklingar (42,2 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð skilyrðin fyrir samsettan aðalendapunkt (voru fullkomlega lausir við segamyndun, höfðu ekki fengið endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum eða látist vegna tilvika sem tengdust segum og segareki í bláæðum).

Samsvarandi hlutfallslegur munur sýndi fram á að meðferð með dabigatran etexílati var jafngild (non-inferiority) hefðbundinni meðferð. Almennt komu samkvæmar niðurstöður einnig fram hjá undirhópum: enginn marktækur munur var á áhrifum meðferðarinnar hjá undirhópum sem flokkaðir voru eftir aldri, kyni, landsvæði og tilvist tiltekinna áhættuþátta. Í aldursflokkum þremur var hlutfall sjúklinga sem náðu aðalendapunkti verkunar í hópnum sem fengu meðferð með dabigatran etexílati og hefðbundna meðferð, talið upp í sömu röð, 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) hjá sjúklingum frá fæðingu til < 2 ára, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) hjá sjúklingum á aldrinum 2 til < 12 ára og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) hjá sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára.

Tilkynnt var um meiriháttar blæðingar hjá 4 sjúklingum (2,3 %) í dabigatran etexílat hópnum og 2 sjúklingum (2,2 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á tímanum fram að fyrstu meiriháttar blæðingunni. Þrjátíu og átta sjúklingar (21,6 %) í dabigatran etexílat arminum og 22 sjúklingar (24,4 %) í arminum sem fékk hefðbundna meðferð höfðu fengið blæðingartilvik, sem flest voru flokkuð sem minniháttar. Tilkynnt var um samsetta endapunktinn meiriháttar blæðingartilvik eða klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar

(meðan á meðferð stóð) hjá 6 sjúklingum (3,4 %) í dabigatran etexílat hópnum og 3 sjúklingum (3,3 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Opin, einarma, fjölsetra, III. stigs framskyggn þýðisrannsókn á öryggi (1160.108) var framkvæmd til að meta öryggi dabigatran etexílat til að koma í veg fyrir endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Sjúklingar sem þörfuðust frekari blóðþynningar vegna tilvistar klínísks áhættuþáttar eftir að hafa lokið upphafsmeðferð vegna staðfests bláðasegareks (í að minnsta kosti 3 mánuði) eða eftir að hafa lokið DIVERSITY rannsókninni, máttu taka þátt í rannsókninni. Hæfir sjúklingar fengu skammta af dabigatran etexílat samsetningu sem hentaði hverjum aldurshópi og var aðlöguð að aldri og þyngd (hylki, húðað kyrni eða mixtúru, lausn), þar til klíníski áhættuþátturinn gekk til baka eða í að hámarki 12 mánuði. Aðalendapunktur rannsóknarinnar voru endurkoma sega og segareks í bláæðum, meiriháttar og minniháttar blæðingartilvik og dánartíðni (í heildina og tengd tilvikum segamyndunar eða segareks) eftir 6 og 12 mánuði. Tilvikin voru metin af sjálfstæðri blindaðri dómnefnd.

Alls tóku 214 sjúklingar þátt í rannsókninni; þeirra á meðal voru 162 sjúklingar í aldurshópi 1 (á aldrinum frá 12 ára til yngri en 18 ára), 43 sjúklingar í aldurshópi 2 (á aldrinum frá 2 ára til yngri en 12 ára) og 9 sjúklingar í aldurshópi 3 (frá fæðingu fram að 2 ára aldri). Á meðferðartímabilinu fengu 3 sjúklingar (1,4 %) staðfest endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum á fyrstu 12 mánuðunum eftir upphaf meðferðar. Tilkynnt var um staðfest blæðingartilvik á meðferðartímabilinu hjá 48 sjúklingum (22,5 %) á fyrstu 12 mánuðunum. Flest blæðingartilvikin voru minniháttar. Hjá 3 sjúklingum (1,4 %) varð staðfest meiriháttar blæðingartilvik á fyrstu 12 mánuðunum. Hjá 3 sjúklingum (1,4 %) var tilkynnt um staðfesta klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar á fyrstu 12 mánuðunum. Engin dauðsföll áttu sér stað á meðferðartímabilinu. Á meðferðartímabilinu fengu 3 sjúklingar (1,4 %) blásegafótamein (post-thrombotic syndrome, PTS) eða versnun blásegafótameins á fyrstu 12 mánuðunum.

5.2 Lyfjahlvörf

Eftir inntöku umbrotnar dabigatran etexílat hratt og að fullu yfir í dabigatran, sem er virka formið í plasma. Klofnun forlyfsins dabigatran etexílat fyrir tilstilli esterasahvataðs vatnsrofs yfir í virkan þátt dabigatrans er meginumbrotsleiðin. Nýting (absolute bioavailability) dabigatrans eftir inntöku Pradaxa var u.þ.b. 6,5 %.

Eftir að Pradaxa er gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum til inntöku, einkennast lyfjahlvörf dabigatrans í plasma af hraðri aukningu á plasmabéttni og C_{max} næst 0,5 til 2,0 klukkustundum eftir gjöf.

Frásög

Rannsókn sem gerð var til að meta frásög dabigatran etexílat eftir skurðaðgerð, 1-3 klukkustundum eftir aðgerð, sýndi tiltölulega hægt frásög í samanburði við frásög hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum með línulegu samhengi plasmabéttni yfir tíma án hárrar hámarksplasmabéttni. Hámarksplasmabéttni næst 6 klukkustundum eftir gjöf eftir skurðaðgerð vegna samverkandi þátta óháðra lyfinu svo sem deyfingar, meltingarfæralömunar og áhrifa skurðaðgerðar. Áframhaldandi rannsókn sýndi fram á að hægt eða seinkað frásög er yfirleitt aðeins til staðar á aðgerðardegi. Frásög dabigatrans er hratt og hámarksplasmabéttni næst 2 klukkustundum eftir gjöf lyfsins dagana eftir aðgerð.

Matur hefur ekki áhrif á aðgengi dabigatran etexílat en seinkar hámarksplasmabéttni um 2 klukkustundir.

C_{max} og AUC voru skammtaháð.

Aðgengi við inntöku getur verið aukið um 75 % eftir stakan skammt og 37 % við jafnvægi borið saman við viðmiðunarlyfjaformið hylki þegar kornin eru tekin án HPMC (hýdroxýprópylmetýlsellulósa) hylkisskeljarinnar. Þess vegna skal alltaf gæta þess að HPMC hylkin séu heil við klíníska notkun til að forðast ótíðlað aukið aðgengi dabigatran etexílat (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Fram kom að binding dabigatrans við plasmaprótein hjá mönnum er lítil (34-35 %) og óháð þétni. Dreifingarrúmmál dabigatrans 60-70 l var meira en heildarvatnsrúmmál líkamans sem bendir til miðlungsmikillar dreifingar dabigatrans í vefi.

Umbrot

Umbrot og útskilnaður dabigatrans voru rannsökuð eftir gjöf staks geislamerks skammts af dabigatrani í bláæð hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum. Eftir gjöf í bláæð skildist geislavirkni dabigatrans aðallega út í þvagi (85 %). Útskilnaður í saur var 6 % af gefnum skammti. Af heildargeislavirkninni höfðu á bilinu 88-94 % af gefnum skammti skilað sér 168 klukkustundum eftir gjöf skammtsins.

Dabigatran tengist og myndar lyfjafræðilega virk acýlglúkúróníð. Fjórir stöðuísómerar, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acýlglúkúróníð fyrirfinnast, hver þeirra er innan við 10 % af heildarmagni dabigatrans í plasma. Örlítið af öðrum umbrotsefnum voru aðeins greinanleg með mjög næmum greiningaraðferðum. Dabigatran útskilst aðallega á óbreyttu formi í þvagi, á hraða sem er u.þ.b. 100 ml/mín. sem samsvarar hraða gauklasíunar.

Brotthvarf

Plasmabéttni dabigatrans minnkar samkvæmt tveggja fasa ferli með lokahelmingunartíma að meðaltali 11 klst. hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum. Eftir endurtekna skammta sást 12-14 klst. lokahelmingunartími. Helmingunartíminn var óháður skammti. Helmingunartími er lengdur ef nýrnastarfsemi er skert eins og sést í töflu 16.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í I. stigs rannsókn var útsetning (AUC) fyrir dabigatrani eftir inntöku dabigatran etexíls u.þ.b. 2,7-falt hærri hjá fullorðnum sjálfboðaliðum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun á bilinu 30 og 50 ml/mín.) en hjá þeim sem ekki voru með skerta nýrnastarfsemi.

Hjá litlum hópi fullorðinna sjálfboðaliða með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 10-30 ml/mín.), var útsetning (AUC) fyrir dabigatrani u.þ.b. 6 sinnum meiri og helmingunartíminn u.þ.b. 2 sinnum lengri en kom fram hjá hópi sem ekki var með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Tafla 16: Helmingunartími heildar-dabigatrans hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjálfboðaliðum með skerta nýrnastarfsemi.

Gaukulsíunarhraði (CrCL,) [ml/mín.]	gMeðal (gCV %; bil) helmingunartími [klst.]
> 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)

Að auki var útsetning fyrir dabigatrani (við lág- og hágildi) metin í framsýnni, opinni, slembiraðaðri rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum, sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi (skilgreint sem kreatínínúthreinsun [CrCl] 15-30 ml/mín.) og fengu 75 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring.

Þessi meðferðaráætlun leiddi til þess að margfeldismeðaltal lágstyrks dabigatrans var 155 ng/ml (gCV sem nam 76,9 %) samkvæmt mælingu rétt fyrir gjöf næsta skammts og margfeldismeðaltal hástyrks var 202 ng/ml (gCV sem nam 70,6 %) samkvæmt mælingu tveimur klst. eftir gjöf síðasta skammts.

Úthreinsun dabigatrans með blóðskilun var rannsökuð hjá 7 fullorðnum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD), án gáttatífs. Skilun var gerð með 700 ml/mín. flæðishraða skilunarvökvans, tímalengdin var fjórar klukkustundir og hraði blóðflæðis var ýmist 200 ml/mín. eða 350-390 ml/mín. Þetta leiddi til þess að 50 % til 60 % af þéttni dabigatrans var fjarlægð, talið í sömu röð. Magn efnis sem hreinsast út með skilun er í réttu hlutfalli við hraða blóðflæðis upp að blóðflæðihraðanum 300 ml/mín. Seguvarnandi verkun dabigatrans minnkaði með minnkandi plasmabéttni og sambandið milli lyfjahvarfa og lyfhrifa breyttist ekki við blóðskilunina.

Aldraðir sjúklingar

Sértækar I. stigs rannsóknir á lyfjahvörfum hjá öldruðum sýndu 40 til 60 % aukningu á AUC og meira en 25 % aukningu á C_{max} í samanburði við unga einstaklinga.

Áhrif aldurs á útsetningu fyrir dabigatrani voru staðfest í RE-LY rannsókninni með u.þ.b. 31 % hærri lágstyrk hjá þátttakendum ≥ 75 ára og u.þ.b. 22 % lægri lágstyrk hjá þátttakendum < 65 ára borið saman við þátttakendur milli 65 og 75 ára (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Engar breytingar á útsetningu fyrir dabigatrani komu fram hjá 12 fullorðnum einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (Child Pugh B) í samanburði við 12 einstaklinga í samanburðarhópi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Líkamsþyngd

Lágstyrkur dabigatrans var u.þ.b. 20 % lægri hjá fullorðnum sjúklingum með líkamsþyngd > 100 kg borið saman við 50-100 kg. Meirihluti (80,8 %) þátttakenda var í floknum ≥ 50 kg og < 100 kg þar sem enginn skýr munur kom fram (sjá kafla 4.2 og 4.4). Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um fullorðna sjúklinga < 50 kg.

Kyn

Útsetning fyrir virka efnið í grundvallarrannsóknum á forvörn gegn bláæðasegareki var um 40 % til 50 % meiri hjá konum og er ekki mælt með breyttum skömmtum.

Kynþáttur

Enginn klínískt mikilvægur munur vegna kynþáttar kom fram milli sjúklinga af hvítum, afrískum-amerískum, spænskum, japönskum eða kínverskum kynþætti hvað varðar lyfjahvörf og lyfhrif dabigatrans.

Börn

Gjöf dabigatran etexíls til inntöku samkvæmt reikniritinu fyrir skömmtun samkvæmt aðferðarlýsingu leiddi til útsetningar sem var innan þeirra marka sem kom fram hjá fullorðnum með djúpbláæðastorku / lungnarek. Byggt á samsettri greiningu á upplýsingum um lyfjahvörf úr rannsóknunum DIVERSITY og 1160.108 reyndist margfeldismeðal fyrir lággildi útsetningar vera 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml og 99,1 ng/ml hjá 0 til < 2 ára, 2 til < 12 ára og 12 til < 18 ára hjá börnum með sega og segarek í bláæðum, talið upp í sömu röð.

Milliverkanir á lyfjahvörf

In vitro rannsóknir á milliverkunum sýndu hvorki hömlun né örvun á aðalísóensímum cýtókroms P450. Þetta hefur verið staðfest með *in vivo* rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem sýndu engar milliverkanir milli þessarar meðferðar og eftirfarandi virkra efna: atorvastatíns (CYP3A4), dígoxíns (P-glýkóprótein flutningsmilliverkun) og díklófenaks (CYP2C9).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Áhrif sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta byggðust á ýktum áhrifum lyfhrifa dabigatrans.

Áhrif á frjósemi kvendýra komu í ljós sem fækkun hreiðrana og aukningu á missi fyrir hreiðrun við 70 mg/kg skammt (5-föld útsetning í plasma sjúklinga). Við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður (5 til 10-föld útsetning í plasma sjúklinga) sást minnkun á líkamsþyngd fósturs og lífslíkum ásamt aukningu á fósturgöllum í rottum og kanínum. Í rannsóknum fyrir og eftir fæðingu sást aukning á tíðni fósturláta við skammta sem höfðu eituráhrif á móður (skammtur sem samsvarar fjórfaldri útsetningu í plasma sjúklinga).

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum sem gerð var á Han Wistar rottum voru blæðingartilvik tengd dánartíðni við svipaða útsetningu og þegar blæðingar sáust hjá fullorðnum dýrum. Bæði hjá fullorðnum og ungum rottum er dánartíðni talin tengjast ýktum lyfjafræðilegum áhrifum dabigatrans í tengslum við beitingu vélræns afls við skömmtnun og meðhöndlun. Gögn úr rannsóknum á eiturverkunum hjá ungum bentu hvorki til aukins næmis fyrir eiturverkunum né til eiturverkana sem voru sértækar fyrir ung dýr.

Í ævilöngum eiturefnafræðilegum rannsóknum á rottum og músum hafa ekki komið fram nein merki um æxlismyndandi áhrif af völdum dabigatrans upp að hámarksskömmtnum sem nema 200 mg/kg.

Dabigatran, virki hluti dabigatran etexílat mesílat, er þrávirkt í umhverfinu.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Tartarsýra
Akasía
Hýprómellósi
Dímetikón 350
Talkúm
Hýdroxýprópýlsellulósi

Skel hylkis

Karragenan
Kalíumklóríð
Títantvíoxíð
Hýprómellósi

Svart prentblek

Shellak
Svart járnnoxíð
Kalíumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Þynnupakkning og glas

3 ár

Eftir að glasið er opnað skal nota lyfið innan 4 mánaða.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnupakkning

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Glas

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rifgataðar stakskammta álþynnur með 10×1 hörðu hylki. Hver askja inniheldur 10, 30 eða 60 hörð hylki.

Rifgataðar hvítar stakskammta álþynnur með 10×1 hörðu hylki. Hver askja inniheldur 60 hörð hylki.

Pólýprópýlenglas með sknúftappa sem inniheldur 60 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja á eftirfarandi leiðbeiningum þegar Pradaxa hylkin eru tekin úr þynnupakkningunni:

- Rífa á hverja staka þynnu af þynnuspjaldinu eftir rifgatalínunni.
- Fletta á álþynnunni aftan af spjaldinu og þá er hægt að fjarlægja hylkið.
- Ekki má þrýsta hörðu hylkjunum í gegnum álþynnuna á þynnupakkningunni.
- Ekki fletta álþynnunni af fyrr en nota á hart hylki.

Fylgja á eftirfarandi leiðbeiningum þegar hörð hylki eru tekin úr glasinu:

- Þrýstið á lokið og snúið til að opna.
- Eftir að hylkið hefur verið tekið úr glasinu á að setja lokið strax aftur á glasið og loka því vel.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004
EU/1/08/442/017

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. mars 2008

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 08. janúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Pradaxa 110 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hylki með ljósbláu, ógegnsæju loki og ljósbláum, ógegnsæjum botni af stærð 1 (u.þ.b. 19 × 7 mm), fyllt með gulleitum kornum. Lokið er merkt með vörumerki Boehringer Ingelheim fyrirtækisins, botninn með „R110“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum (non-valvular atrial fibrillation, NVAf), ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, til að mynda að hafa áður fengið heillaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA); aldur ≥ 75 ára; hjartabilun (NYHA (New York Heart Association) flokkur ≥ II); sykursýki; háþrýstingur.

Meðferð hjá fullorðnum við segamyndun í djúplægum bláæðum (deep vein thrombosis (DVT)) og lungnasegareki (pulmonary embolism (PE)) og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki.

Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum frá því að barnið er fært um að kyngja mjúkri fæðu fram að 18 ára aldri.

Sjá lyfjaform fyrir hvern aldurshóp í kafla 4.2.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Pradaxa hylki má nota handa fullorðnum og börnum 8 ára og eldri sem geta gleypst hylkin í heilu lagi. Nota má Pradaxa húðuð kyrni handa börnum yngri en 12 ára strax og barnið er fært um að kyngja mjúkri fæðu.

Þegar skipt er á milli lyfjaformanna gæti þurft að breyta ávísuðum skammti. Ávísa á skammtinum sem tilgreindur er í viðeigandi skömmtunartöflu fyrir lyfjaformið byggt á þyngd og aldri barnsins.

Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum

Ráðlagðir skammtar af dabigatran etexílati og meðferðarlengd sem fyrsta stigs forvörn gegn segum og

segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar og meðferðarlengd sem fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum

	Meðferð hafin á aðgerðardegi, 1-4 klst. eftir lok aðgerðar	Viðhaldsskammtur gefinn frá fyrsta degi eftir aðgerð	Lengd gjafar viðhaldsskammts
Sjúklingar eftir valfrjáls hnéliðskipti	eitt 110 mg hylki af dabigatran etexílati	220 mg af dabigatran etexílati, tekin sem tvö 110 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar
Sjúklingar eftir valfrjáls mjaðmarliðskipti			28-35 dagar
<u>Ráðlögð skammtaminnkun</u>			
Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun, (CrCL) 30-50 ml/mín.)	eitt 75 mg hylki af dabigatran etexílati	150 mg af dabigatran etexílati, tekin sem tvö 75 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar (hnéliðskipti) eða 28-35 dagar (mjaðmarliðskipti)
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl*, amíóðarón, kínídín			
Siúklingar 75 ára og eldri			

*Hvað varðar sjúklinga með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi, sem eru á samhliða meðferð með verapamíli, sjá Sérstakir sjúklingahópar

Fyrir báðar aðgerðirnar á við að ef ekki er tryggt að blæðingar hafi verið stöðvaðar skal fresta því að hefja meðferðina. Ef meðferð er ekki hafin á aðgerðardegi skal hefja meðferðina með 2 hylkjum einu sinni á sólarhring.

Mat á nýrnastarfsemi áður og meðan á meðferð með dabigatran etexílati stendur

Hjá öllum sjúklingum og sérstaklega hjá öldruðum (> 75 ára), þar sem skert nýrnastarfsemi getur verið algeng hjá þessum aldurshópi:

- Meta skal nýrnastarfsemi með því að reikna út kreatínínúthreinsun (CrCL) áður en meðferð með dabigatran etexílati hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).
- Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerast meðan á meðferð stendur (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja).

Aðferðin sem nota skal til að áætla nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín.) er Cockcroft-Gault aðferðin.

Gleymdur skammtur

Mælt er með því að halda áfram að taka daglegan skammt af dabigatran etexílati á sama tíma næsta dag.

Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir einstaka gleymda skammta.

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Ekki skal hætta meðferð með dabigatran etexílati án ráðgjafar læknis. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samband við lækinn ef þeir fá einkenni frá meltingarfærum eins og meltingartruflanir (sjá kafla 4.8).

Skipt um meðferð

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

Mælt er með því að bíða í 24 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr dabigatran etexílati yfir í segavarnarlyf til inndælingar (sjá kafla 4.5).

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á dabigatran etexílati 0-2 klst. áður en kominn er tími fyrir næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í bláæð) (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Meðferð með dabigatran etexílati hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín.) er frábending (sjá kafla 4.3).

Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL 30-50 ml/mín.) er minnkun skammta ráðlögð (sjá töflu 1 hér að ofan og kafla 4.4 og 5.1).

Samhliða notkun dabigatran etexílat með vægum til í meðallagi öflugum P-glýkóprótein (P-gp) hemlum, t.d. amíódaróni, kínidíni eða verapamíli

Minnta skal skammta eins og fram kemur í töflu 1 (sjá einnig kafla 4.4 og 4.5). Við þessar aðstæður á að taka dabigatran etexílat og þessi lyf á sama tíma.

Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi, sem eru á samhliða meðferð með verapamíli, skal íhuga minnkun dabigatran etexílat skammta í 75 mg á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Aldraðir

Hjá öldruðum sjúklingum > 75 ára er minnkun skammta ráðlögð (sjá töflu 1 hér að ofan og kafla 4.4 og 5.1).

Líkamsþyngd

Mjög takmörkuð klínísk reynsla er af notkun lyfsins við ráðlagða skammta hjá sjúklingum með líkamsþyngd < 50 kg eða > 110 kg. Miðað við klínísk gögn og gögn varðandi lyfjahvörf er ekki þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2), en mælt er með nákvæmu eftirliti (sjá kafla 4.4).

Kyn

Ekki er þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun dabigatran etexílat á ekki við hjá börnum við ábendingunni fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum (VTE) hjá sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti (SPAF)
Meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni DVT og PE (DVT/PE)

Ráðlagðir skammtar af dabigatran etexílati fyrir ábendingarnar SPAF, DVT og PE eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2: Skammtaráðleggingar fyrir SPAF, DVT og PE

	Ráðlagður skammtur
Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti (SPAF)	300 mg af dabigatran etexílati, tekin sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring
Meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni DVT og PE (DVT/PE)	300 mg af dabigatran etexílati, tekin sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring eftir meðferð með stungulyfi til segavarnar í að minnsta kosti 5 daga.
<u>Ráðlögð skammtaminnkun</u>	
Sjúklingar ≥ 80 ára	sólarhringsskammtur sem er 220 mg af dabigatran etexílati, tekin sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl	
<u>Skammtaminnkun til íhuqunar</u>	
Sjúklingar á aldrinum 75-80 ára	velja skal sólarhringsskammt af dabigatran etexílati 300 mg eða 220 mg á grundvelli einstaklingsbundins mats á segareks- og blæðingarhættu
Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL 30-50 ml/mín.)	
Sjúklingar með magabólgu, vélindabólgu eða vélindabakflæði	
Aðrar sjúklingar sem eru í aukinni blæðingarhættu	

Ráðleggingar um notkun dabigatran etexílat 220 mg, tekið sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring við DVT/PE eru byggðar á greiningum á lyfjahvörfum og lyfhrifum og hafa ekki verið rannsakaðar við klínískar aðstæður. Sjá nánar hér fyrir neðan og kafla 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2.

Gefa á sjúklingum fyrirmæli um, að ef upp kemur óþol gegn dabigatran etexílati, að ráðfæra sig strax við meðferðarlækninn til að skipta yfir í aðra viðunandi meðferðarmöguleika til fyrirbyggjandi á heilaslagi og segareki í slagæðum tengt gáttatífi eða við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki.

Mat á nýrnastarfsemi áður og meðan á meðferð með dabigatran etexílati stendur

Hjá öllum sjúklingum og sérstaklega hjá öldruðum (> 75 ára), þar sem skert nýrnastarfsemi getur verið algeng hjá þessum aldurshópi:

- Meta skal nýrnastarfsemi með því að reikna út kreatínínúthreinsun (CrCL) áður en meðferð með dabigatran etexílati hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).
- Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst meðan á meðferð stendur (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja).

Aukin skilyrði hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum sem eru eldri en 75 ára:

- Meta skal nýrnastarfsemi að minnsta kosti einu sinni á ári, eða oftari eftir þörfum, við ákveðnar klínískar aðstæður meðan á meðferð með dabigatran etexílati stendur þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja).

Aðferðin sem nota skal til að áætla nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín.) er Cockcroft-Gault aðferðin.

Notkunartími

Notkunartími dabigatran etexílati við ábendingunum SPAF, DVT og PE kemur fram í töflu 3.

Tafla 3: Notkunartími við SPAF og DVT/PE

Ábending	Notkunartími
SPAF	Meðferð skal haldið áfram til lengri tíma.
DVT/PE	Meðferðartíma á að ákveða einstaklingsbundið að undangengnu vandlegu mati á ávinningi af meðferð gegn blæðingarhættu (sjá kafla 4.4). Stuttur meðferðartími (að minnsta kosti 3 mánuðir) á að grundvallast af tímabundnum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka eða rúmlegu/skertri hreyfigetu) og lengri meðferðartími á að grundvallast af viðvarandi áhættuþáttum eða segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki af óþekktum orsökum.

Gleymdur skammtur

Skammt af dabigatran etexílati sem gleymst hefur má taka allt að 6 klst. áður en áætlað er að taka næsta skammt. Sleppa á gleymdum skammti ef innan við 6 klst. eru að næsta áætlaða skammti.

Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir einstaka gleymda skammta.

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Ekki skal hætta meðferð með dabigatran etexílati án ráðgjafar læknis. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samband við lækinn ef þeir fá einkenni frá meltingarfærum eins og meltingartruflanir (sjá kafla 4.8).

Skipt um meðferð

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

Mælt er með því að bíða í 12 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr dabigatran etexílati yfir í segavarnarlyf til inndælingar (sjá kafla 4.5).

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á dabigatran etexílati 0-2 klst. áður en kominn er tími fyrir næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í bláæð) (sjá kafla 4.5).

Úr dabigatran etexílat meðferð í K-vítamínhemla (VKA):

Upphafstími K-vítamínhemils (VKA) skal aðlagður miðað við kreatínín úthreinsun (CrCL) á eftirfarandi hátt:

- CrCL $\geq$ 50 ml/mín., byrja skal notkun VKA 3 sólarhringum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat
- CrCL $\geq$ 30- < 50 ml/mín., byrja skal notkun VKA 2 sólarhringum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat

Vegna þess að dabigatran etexílat getur haft áhrif á INR (International Normalised Ratio) mun INR

endurspeglar betur verkun VKA eftir að meðferð með dabigatran etexílati hefur verið hætt í að minnsta kosti tvo daga. Þangað til skal túlka INR gildi með varúð.

Úr K-vítamínhemlum (VKA) í dabigatran etexílat meðferð:
Hætta skal meðferð með K-vítamínhemlinum. Gefa má dabigatran etexílat um leið og INR er < 2,0.

Rafvending (SPAF)

Sjúklingar mega nota dabigatran etexílat meðan á rafvendingu stendur.

Brennsluaðgerð með hjartaþræðingu (catheter ablation) vegna gáttatífs (SPAF)

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dabigatran etexílati 110 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Kransæðavíkkun (percutaneous coronary intervention) með stoðneti (SPAF)

Meðhöndla má sjúklinga með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation), sem gangast undir kransæðavíkkun með stoðneti, með dabigatran etexílati samhliða blóðflöguhemjandi lyfjum eftir að blæðing hefur verið stöðvuð (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Hvað varðar skammtaaðlögun fyrir þennan hóp, sjá töflu 2 hér að ofan.

Sjúklingar í blæðingarhættu

Fylgjast skal náið með (einkennum blæðinga eða blóðleysis) sjúklingum í aukinni blæðingarhættu (sjá kafla 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2). Læknirinn getur ákveðið skammtaaðlögun einstaklingsbundið eftir mat á hugsanlegum ávinningi og áhættu (sjá töflu 2 hér að ofan). Storkupróf (sjá kafla 4.4) getur hjálpað til við að finna sjúklinga í aukinni blæðingarhættu vegna of mikillar útsetningar fyrir dabigatrani. Þegar of mikil útsetning fyrir dabigatrani kemur í ljós hjá sjúklingum í aukinni blæðingarhættu er mælt með því að nota minnkaðan 220 mg skammt sem er tekinn sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring. Þegar klínískt mikilvæg blæðing á sér stað skal gera hlé á meðferð.

Hjá sjúklingum með magabólgu, vélindabólgu eða vélindabakflæði má íhuga skammtaminnkun vegna aukinnar hættu á meiriháttar blæðingu í meltingarvegi (sjá töflu 2 hér að ofan og kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Meðferð með dabigatran etexílati hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín.) er frábending (sjá kafla 4.3).

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 50- ≤ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-50 ml/mín.) er ráðlagður skammtur af dabigatran etexílati einnig 300 mg, tekinn sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring. Hinsvegar, hjá sjúklingum í mikilli blæðingarhættu, skal íhuga minnkun dabigatran etexílat skammta í 220 mg, sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 5.2). Náð klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Samhliða notkun dabigatran etexílat með vægum til í meðallagi öflugum P-glykóprótein (P-gp) hemlum, t.d. amíóðaróni, kínidíni eða verapamíli

Ekki er þörf á aðlögun skammta við samhliða notkun með amíóðaróni eða kínidíni (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Skammtaminnkun er ráðlögð hjá sjúklingum sem fá samhliða verapamíl (sjá töflu 2 hér að ofan og kafla 4.4 og 4.5). Í slíkum tilvikum á að taka dabigatran etexílat og verapamíl á sama tíma.

Líkamsþyngd

Ekki er þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2) en mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti hjá sjúklingum með líkamsþyngd < 50 kg (sjá kafla 4.4).

Kyn

Ekki er þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun dabigatran etexílat á ekki við hjá börnum við ábendingunni fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum.

Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum

Við meðferð við segum og segareki í bláæðum hjá börnum skal hefja meðferð í kjölfar meðferðar með segavarnarlyfi til inndælingar í að minnsta kosti 5 daga. Til að koma í veg fyrir endurtekna sega og segarek í bláæðum skal hefja meðferð í kjölfar fyrri meðferðar.

Dabigatran etexílat hylki á að taka tvisvar á dag, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi, á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi. Bilið á milli skömmtunar þarf að vera eins nálægt 12 klukkustundum og mögulegt er.

Ráðlagður skammtur af dabigatran etexílati byggist á þyngd og aldri sjúklingsins eins og sýnt er í töflu 4. Skammtinn skal aðlaga eftir þyngd og aldri þegar líður á meðferðina.

Ekki er hægt að veita ráðleggingar um skömmtun fyrir samsetningar þyngdar og aldurs sem ekki eru tilgreindar í skammtatöflunni.

Tafla 4: Stakir skammtar og heildardagskammtar af dabigatran etexílati í milligrömmum (mg) miðað við þyngd í kílógrömmum (kg) og aldur sjúklinga í árum

Samsetning þyngdar / aldurs		Stakur skammtur í mg	Heildardagskammtur í mg
Þyngd í kg	Aldur í árum		
11 til < 13	8 til < 9	75	150
13 til < 16	8 til < 11	110	220
16 til < 21	8 til < 14	110	220
21 til < 26	8 til < 16	150	300
26 til < 31	8 til < 18	150	300
31 til < 41	8 til < 18	185	370
41 til < 51	8 til < 18	220	440
51 til < 61	8 til < 18	260	520
61 til < 71	8 til < 18	300	600
71 til < 81	8 til < 18	300	600
> 81	10 til < 18	300	600

Stakir skammtar sem krefjast samsetninga með fleiri en einu hylki:

- 300 mg: tvö 150 mg hylki eða fjögur 75 mg hylki
- 260 mg: eitt 110 mg og eitt 150 mg hylki eða eitt 110 mg og tvö 75 mg hylki
- 220 mg: tvö 110 mg hylki

185 mg: eitt 75 mg og eitt 110 mg hylki
150 mg: eitt 150 mg hylki eða
tvö 75 mg hylki

Mat á nýrnastarfsemi áður og meðan á meðferð stendur

Áður en meðferð er hafin skal reikna út áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) með Schwartz-formúlunni (aðferð sem notuð er til að meta kreatínín skal staðfest af rannsóknarstofu á hverjum stað).

Meðferð með dabigatran etexílati hjá börnum með eGFR < 50 ml/mín./1,73 m² er frábending (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með eGFR ≥ 50 ml/mín./1,73 m² skulu fá meðferð með skammti samkvæmt töflu 4.

Meta skal nýrnastarfsemi við ákveðnar klínískar aðstæður meðan á meðferðinni stendur þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort, við samhliða notkun ákveðinna lyfja o.s.frv.).

Notkunartími

Meðferðartíma á að ákveða einstaklingsbundið byggt á mati á ávinningi og áhættu.

Gleymdur skammtur

Skammt af dabigatran etexílati sem hefur gleymst má taka allt að 6 klst. áður en áætlað er að taka næsta skammt. Sleppa á gleymdum skammti ef innan við 6 klst. eru að næsta áætlaða skammti. Aldrei má tvöfalda skammt til að bæta upp einstaka skammta sem gleymst hafa.

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Ekki skal hætta meðferð með dabigatran etexílati án ráðgjafar læknis. Ráðleggja skal sjúklingum eða umönnunaraðilum að hafa samband við lækinn ef sjúklingurinn fær einkenni frá meltingarfærum eins og meltingartruflanir (sjá kafla 4.8).

Skipt um meðferð

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

Mælt er með því að bíða í 12 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr dabigatran etexílati yfir í segavarnarlyf til inndælingar (sjá kafla 4.5).

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á dabigatran etexílati 0-2 klst. áður en kominn er tími fyrir næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í bláæð) (sjá kafla 4.5).

Úr dabigatran etexílat meðferð í K-vítamínhemla (VKA):

Sjúklingar skulu byrja notkun K-vítamínhemla 3 dögum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat. Vegna þess að dabigatran etexílat getur haft áhrif á INR (international normalized ratio) mun INR endurspeglar betur verkun K-vítamínhemla eftir að meðferð með dabigatran etexílati hefur verið hætt í að minnsta kosti tvo daga. Þangað til skal túlka INR gildi með varúð.

Úr K-vítamínhemlum (VKA) í dabigatran etexílat meðferð:

Hætta skal meðferð með K-vítamínhemlinum. Gefa má dabigatran etexílat um leið og INR er < 2,0.

Lyfjagjöf

Lyfið er til inntöku.

Hylkin má taka með eða án matar. Hylkin á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni, til að auðvelda flutning lyfsins niður í maga.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að opna ekki hylkið vegna þess að það getur aukið hættuna á blæðingu (sjá kafla 5.2 og 6.6).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) hjá fullorðnum sjúklingum
- $eGFR < 50$ ml/mín./ $1,73$ m² hjá börnum
- Virk blæðing af klínískri þýðingu.
- Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiriháttar blæðingu. Þetta getur falið í sér núverandi eða nýlega sáramyndun í meltingarvegi, illkynja æxli með mikla blæðingarhættu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega skurðaðgerð á heila, mænu eða augum, nýlega blæðingu innan höfuðkúpu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá, æðamissmíð, æðagúlpa eða meiri háttar afbrigðileika æða í mænu eða heila
- Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. óþáttuðu heparíni (UFH), heparíni með lágan mólþunga (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarin, rivaroxaban, apixaban o.s.frv.) nema undir sérstökum kringumstæðum. Þær eru þegar verið er að skipta um segavarnarlyfjameðferð (sjá kafla 4.2), þegar óþáttað heparín er gefið í skömmtum sem eru nauðsynlegir til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar óþáttað heparín er gefið við brennsluðgerð með hjartaþræðingu (catheter ablation) vegna gáttatífs (sjá kafla 4.5)
- Skert lifrarástarfsemi eða lifrarsjúkdómur sem er líklegt að hafi áhrif á lifun.
- Samhliða altæk (systemic) meðferð með eftirfarandi öflugum P-gp hemlum: ketókónazóli, cyklosporini, itrakónazóli, dronedaroni og föstum samsettum skammti af glecaprevíri/pibrentasvíri (sjá kafla 4.5)
- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar (sjá kafla 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Nota á dabigatran etexílat með varúð við aðstæður þar sem aukin hættu er á blæðingu eða samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á blóðstorknun með því að hindra samloðun blóðflagna. Blæðing getur orðið hvar sem er meðan á meðferð stendur. Verði óútskýranleg lækkun á gildum blóðrauða og/eða blóðkornaskilum eða blóðþrýstingi á að leita að blæðingarstað.

Við lífshættulega blæðingu eða blæðingu sem ekki næst stjórn á hjá fullorðnum sjúklingum, þegar þörf er á hröðum viðsnúningi á segavarnandi áhrifum dabigatrans er sértæka viðsnúningslyfið idarucizumab fáanlegt. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægt dabigatran. Ferskt heilblóð eða ferskt frosið plasma, storkuþáttaþykkni (virkjuð eða ekki virkjuð), raðbrigða storkuþáttur VIIa eða blóðflöguþykkni eru aðrir mögulegir valkostir hjá fullorðnum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.9).

Í klínískum rannsóknum tengdist dabigatran etexílat hærri tíðni meiriháttar blæðingar í meltingarvegi. Aukin tíðni sást hjá öldruðum (≥ 75 ára) við gjöf á 150 mg tvisvar á sólarhring. Frekari áhættuþættir (sjá einnig töflu 5) eru samhliða notkun lyfja sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógreis og asetýlsalícýlsýru eða bólgueyðandi gigtarlyfja og jafnframt ef til staðar er vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði.

Áhættuþættir

Í töflu 5 er samantekt á þáttum sem geta aukið blæðingarhættu.

Tafla 5: Þættir sem geta aukið blæðingarhættu.

	Áhættuþáttur
Lyfhrifa- og lyfjahvarfafræðilegir þættir	Aldur ≥ 75 ára
Þættir sem auka þéttni dabigatrans í plasma	<u>Meiriháttar:</u> • Miðlungsskert nýrnastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum (30-50 ml/mín. CrCL) • Öflugir P-gp hemlar (sjá kafla 4.3 og 4.5) • Samhliða notkun með vægum til í meðallagi öflugum P-gp hemlum (t.d. amíóðaróni, verapamíli, kínidíni og ticagrelori, sjá kafla 4.5) <u>Minniháttar:</u> • Lág líkamsþyngd (< 50 kg) hjá fullorðnum sjúklingum
Milliverkanir vegna lyfhrifa (sjá kafla 4.5)	• Asetýlsalicýlsýra og önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógrei • Bólguþjófandi gígatrylf (NSAID) • SSRI eða SNRI lyf • Önnur lyf sem geta truflað blóðstorknun
Sjúkdómar / aðgerðir sem fylgir sérstaklega mikil blæðingarhætta	• Meðfæddar eða áunnar truflanir á storknun • Blóðflagnafæð eða starfrænir gallar á blóðflögum • Nýleg taka vefjasýnis, meiriháttar áverkí • Hjartaþélsbólga af völdum baktería • Vélinðabólga, magabólga eða vélinðabakflæði

Takmörkuð gögn eru fyrirbyggjandi um fullorðna sjúklinga < 50 kg (sjá kafla 5.2).

Samtímis notkun dabigatran etexíls og P-gp hemla hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum en getur aukið hættuna á blæðingu (sjá kafla 4.5).

Varúðarreglur og viðbrögð við blæðingarhættu

Hvað varðar viðbrögð við fylgikvillum blæðinga, sjá einnig kafla 4.9.

Mat á ávinningi og áhættu

Ef fram koma sár, sjúkdómsástand, aðgerðir og/eða lyfjameðferð (eins og bólguþjófandi gígatrylf (NSAID), blóðflöguhemjandi lyf, SSRI og SNRI lyf, sjá kafla 4.5) sem marktækt eykur hættuna á meiriháttar blæðingu þarf vandlega að meta ávinning á móti áhættu. Einungis á að gefa dabigatran etexílat ef ávinningurinn er meiri en blæðingarhættan.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn með áhættuþætti, þar með talið sjúklinga með virka heilahimnubólgu, heilabólgu og innankúpuígerð (sjá kafla 5.1). Hjá þessum sjúklingum á einungis að gefa dabigatran etexílat ef væntanlegur ávinningur er meiri en blæðingarhættan.

Nákvæmt klínískt eftirlit

Mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti með einkennum blæðinga eða blóðleysis á meðferðartímanum, sérstaklega ef áhættuþættir fylgjast að (sjá töflu 5 hér að ofan). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar dabigatran etexílat er gefið samhliða verapamíli, amíóðaróni, kínidíni eða klarítrómýsini (P-gp hemlum) og sér í lagi ef um er að ræða blæðingu, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Mælt er með nánu eftirliti með vísbendingum um blæðingar hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með bólguþjófandi gígatrylfjum (sjá kafla 4.5).

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Sjúklingar sem fá bráða nýrnabilun verða að hætta á meðferð með dabigatran etexílati (sjá einnig kafla 4.3).

Eigi alvarlegar blæðingar sér stað skal hætta meðferð og finna uppruna blæðingarinnar og íhuga má notkun á sértæka viðsnúningslyfinu (idarucizumab) hjá fullorðnum sjúklingum. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægt dabigatran.

Notkun prótónpumpuhemla

Íhuga má gjöf prótónpumpuhemla til að hindra blæðingu úr meltingarvegi. Þegar um er að ræða sjúklinga á barnsaldri þarf að fylgja staðbundnum ráðleggingum um notkun prótónpumpuhemla.

Niðurstöður storkumælinga

Þrátt fyrir að almennt þurfi ekki að hafa reglulegt eftirlit með blóðþynningu af völdum lyfsins, getur mæling á blóðþynningu tengdri dabigatrani reynst hjálpleg til að greina of mikla útsetningu fyrir dabigatrani þegar viðbótaráhættuþættir eru til staðar. Þynntur trombíními (diluted Thrombin Time (dTT)), ecarin storkutími (ecarin clotting time (ECT)) og virkjaður tromboplastíními (activated partial thromboplastin time (aPTT)) geta veitt gagnlegar upplýsingar, en niðurstöður þeirra skal túlka með varúð vegna breytileika milli prófana (sjá kafla 5.1). INR (international normalised ratio) mæling er óáreiðanleg hjá sjúklingum á dabigatran etexílat meðferð og greint hefur verið frá fölskum jákvæðum INR hækkunum. Því á ekki að gera INR mælingar.

Tafla 6 sýnir tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi hjá fullorðnum sjúklingum sem geta tengst aukinni blæðingarhættu. Þessi mörk eru ekki þekkt hjá börnum (sjá kafla 5.1).

Tafla 6: Tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi hjá fullorðnum sjúklingum sem geta tengst aukinni blæðingarhættu.

Storkupróf (lággildi)	Ábending	
	Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum	SPAF og DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-föld eðlileg efri mörk]	Engar upplýsingar	> 3
aPTT [x-föld eðlileg efri mörk]	> 1,3	> 2
INR	Á ekki að nota	Á ekki að nota

Notkun fibrínleysandi lyfja í meðferð við bráðu heilaslagi vegna blóðþurrðar

Íhuga má notkun fibrínleysandi lyfja í meðferð við bráðu heilaslagi vegna blóðþurrðar ef gildi dTT, ECT eða aPTT hjá sjúklingum mælist innan eðlilegra efri marka (ULN) samkvæmt staðbundnum viðmiðunarmörkum.

Skurðaðgerðir og inngríp

Sjúklingar á meðferð með dabigatran etexílati sem gangast undir skurðaðgerðir eða ífarandi aðgerðir eru í aukinni hættu á blæðingu. Því geta inngríp með skurðaðgerðum kallað á að notkun dabigatran etexílat sé hætt tímabundið.

Sjúklingar mega nota dabigatran etexílat meðan á rafvendingu stendur. Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dabigatran etexílati 110 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum sem fara í brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar þegar meðferð er hætt tímabundið vegna inngripa og hafa verður eftirlit með blóðþynningu. Útskilnaður dabigatrans hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi getur tekið lengri tíma (sjá kafla 5.2). Þetta skal íhuga fyrir hvaða inn grip sem er. Í slíkum tilvikum getur storkupróf (sjá kafla 4.4 og 5.1) hjálpað til við að ákveða hvort stöðvun blæðingar sé enn ófullkomin.

Bráðaskurðaðgerð eða brýn aðgerð

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexílat. Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnaráhrifa er sértækt viðsnúningslyf fyrir dabigatran fáanlegt (idarucizumab) fyrir fullorðna sjúklinga. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægt dabigatran.

Ef dabigatran meðferð er snúið við verða sjúklingar berskjaldaðir fyrir hættu á segamyndun af völdum undirliggjandi sjúkdóms. Hefja má meðferð með dabigatran etexílati á ný þegar 24 klst. eru liðnar frá því að idarucizumab var gefið ef sjúklingurinn er í klínísku jafnvægi og viðunandi blæðingarstöðvun hefur náðst.

Meðalbráðar skurðaðgerðir/inn grip

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexílat. Skurðaðgerð/inn grip á að fresta ef mögulegt er þar til a.m.k. 12 klst. eru frá síðasta skammti. Ef ekki er hægt að fresta skurðaðgerð getur blæðingarhætta aukist. Blæðingarhættu ætti að vega á móti hversu brátt inn grip við þarf að vera.

Valfrjálssar skurðaðgerðir

Ef hægt er á að stöðva meðferð með dabigatran etexílati a.m.k. 24 klst. fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir. Hjá sjúklingum í meiri hættu á blæðingu eða við meiriháttar skurðaðgerð, þar sem þörf gæti verið á að stöðva blæðingar alveg, skal íhuga að stöðva meðferð með dabigatran etexílati 2-4 sólarhringum fyrir skurðaðgerð.

Í töflu 7 er samantekt á reglum varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá fullorðnum sjúklingum.

Tafla 7: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir fyrir fullorðna sjúklinga

Nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín.)	Áætlaður hellingunartími (klst.)	Stöðva skal meðferð með dabigatran etexílati fyrir valfrjálssar skurðaðgerðir	
		Mikil blæðingarhætta eða meiriháttar skurðaðgerð	Venjuleg hætta
≥ 80	~ 13	2 sólarhringum áður	24 klst. áður
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 sólarhringum áður	1-2 sólarhringum áður
≥ 30-< 50	~ 18	4 sólarhringum áður	2-3 sólarhringum áður (> 48 klst.)

Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá fullorðnum sjúklingum er að finna í töflu 8.

Tafla 8: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá börnum

Nýrnastarfsemi (eGFR í ml/mín./1,73 m ²)	Stöðva skal meðferð með dabigatran fyrir valfrjálssar skurðaðgerðir
> 80	24 klst. áður
50 - 80	2 sólarhringum áður
< 50	Þessir sjúklingar hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.3).

Mænudeyfing/utanbastsdeyfing/mænustunga

Aðgerðir eins og mænudeyfing geta krafist þess að blóðstorkuferlið virki fullkomlega.

Hættan á myndun margúls í utanbasti eða í mænu getur verið aukin vegna áverka eða endurtekinna ástungna og vegna langvarandi notkunar utanbastsleggjar. Eftir að leggur er fjarlægður skulu líða a.m.k. 2 klst. áður en fyrsti skammturinn af dabigatran etexílati er gefinn. Hafa þarf eftirlit með stuttu millibili hjá þessum sjúklingum með tilliti til einkenna frá taugakerfi og einkenna um margúl í utanbasti eða í mænu.

Tímabil eftir aðgerð

Halda skal áfram / hefja meðferð með dabigatran etexílati á ný eins fljótt og auðið er eftir ífarandi aðgerð eða inngríp með skurðaðgerð, að því gefnu að klínískar aðstæður leyfi og að fullnægjandi stöðvun blæðingar hafi náðst.

Sjúklinga í blæðingarhættu eða sjúklinga í hættu á of mikilli útsetningu, sérstaklega sjúklinga með skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá einnig töflu 5), á að meðhöndla með varúð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Sjúklingar í mikilli lífshættu við aðgerð og með innri áhættuþætti fyrir blóðsegamyndun

Takmörkuð gögn eru til um virkni og öryggi dabigatran etexílati hjá þessum sjúklingum og skal því meðhöndla þá með varúð.

Aðgerð við mjaðmarbrot

Engin gögn liggja fyrir um notkun dabigatran etexílati hjá sjúklingum sem fara í aðgerð vegna mjaðmarbrots. Því er ekki hægt að mæla með meðferð.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með hækkuð lifrarendím > 2 -föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá þátttöku í aðalrannsóknunum. Engin reynsla liggur fyrir af meðferð hjá þessum undirhópi sjúklinga og er því ekki mælt með notkun dabigatran etexílati hjá þessum hópi. Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómur sem er líklegt að hafi áhrif á lífun eru frábendingar fyrir notkun lyfsins (sjá kafla 4.3).

Milliverkun við P-glykóprótein virkja

Búast má við að samhliða notkun með P-glykóprótein virkjum minnki þétni dabigatrans í plasma og ber að varast notkun þeirra (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þ.m.t. dabigatran etexílat handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

Hjartadrep (MI)

Í III. stigs rannsókninni RE-LY (SPAF, sjá kafla 5.1) var heildartíðni hjartadreps 0,82 % / ár fyrir dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring, 0,81 % / ár fyrir dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring og 0,64 % / ár fyrir warfarin, með aukinni hlutfallslegri áhættu fyrir dabigatran um 29 % og 27 % miðað við warfarin. Óháð meðferð, sást mesta raunáhættan á hjartadrepum eftirfarandi undirhópum, með svipaða hlutfallslega áhættu: sjúklingar sem áður höfðu fengið hjartadrep,

sjúklingar ≥ 65 ára með annaðhvort sykursýki eða kransæðasjúkdóm, sjúklingar með útfallsbrot vinstri slegils < 40 % og sjúklingar með miðlungsmikla röskun á nýrnastarfsemi. Ennfremur sást augin hættu á hjartadrepum hjá sjúklingum sem tóku samhliða asetýlsalicýlsýru ásamt klópídógreli eða klópídógreli eitt og sér.

Í III. stigs DVT/PE rannsóknunum þremur sem voru með virkum samanburði var greint frá hærri tíðni hjartadreps hjá sjúklingum sem fengu dabigatran etexílat en hjá þeim sem fengu warfarín: 0,4 % samanborið við 0,2 % í skammtímarannsóknunum RE-COVER og RE-COVER II; og 0,8 % samanborið við 0,1 % í langtímarannsókninni RE-MEDY. Hækkunin var tölfræðilega marktæk í þessari rannsókn ($p = 0,022$).

Í RE-SONATE rannsókninni, þar sem dabigatran etexílat var borið saman við lyfleysu var tíðni hjartadreps 0,1 % hjá sjúklingunum sem fengu dabigatran etexílat og 0,2 % hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu.

Sjúklingar með virkt krabbamein (DVT/PE, segar og segarek í bláæðum hjá börnum)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi hjá sjúklingum með virkt krabbamein með segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegarek. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi hjá börnum með virkt krabbamein.

Börn

Hjá tilteknum börnum, t.d. sjúklingum með sjúkdóm í smáþörmum sem getur haft áhrif á frásog, skal íhuga notkun segavarnarlyfs sem gefið er utan meltingarvegna.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli flutningskerfa

Dabigatran etexílat er hvarfefni útlæðisdællunar P-glýkópróteins. Búast má við að samhliða gjöf P-glýkóprótein hemla (sjá töflu 9) leiði til aukinnar þéttni dabigatrans í plasma.

Hafi ekki verið mælt fyrir um annað er þörf á nákvæmu klínísku eftirliti (með einkennum blæðinga eða blóðleysis) þegar dabigatran er gefið samhliða öflugum P-glýkóprótein hemlum. Minnkun skammta getur verið nauðsynleg samhliða ákveðnum P-glýkóprótein hemlum (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tafla 9: Milliverkanir milli flutningskerfa

<u>P-gp hemlar</u>	
Samhliða notkun er frábending (sjá kafla 4.3)	
Ketókónazól	Ketókónazól hækkaði heildar dabigatran $AUC_{0-\infty}$ gildi 2,38-falt og C_{max} gildi 2,35-falt eftir stakan 400 mg skammt til inntöku og 2,53-falt og 2,49-falt eftir endurtekna skammta af 400 mg ketókónazóli til inntöku einu sinni á sólarhring.
Dronedaron	Þegar dabigatran etexílat og dronedaron voru gefin á sama tíma jukust $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} gildi dabigatrans í heild u.þ.b. 2,4-falt og 2,3-falt, talið upp í sömu röð, eftir endurtekna 400 mg skammta af dronedaroni tvisvar á sólarhring og u.þ.b. 2,1-falt og 1,9-falt, talið upp í sömu röð, eftir stakan 400 mg skammt.
Itrakónazól, cyklosporin	Samkvæmt <i>in vitro</i> niðurstöðum má búast við svipuðum áhrifum og með ketókónazóli.

Glecaprevír/pibrentasvír	Sýnt hefur verið fram á að samhliða notkun á dabigatran etexílati og föstum samsettum skammti af P-gp hemlunum glecaprevíri/pibrentasvíri eykur útsetningu fyrir dabigatrani og getur aukið hættu á blæðingu.
<i>Samhliða notkun ekki ráðlögð</i>	
Takrolímus	<i>In vitro</i> hefur verið sýnt fram á að takrolímus hefur svipuð hömlunaráhrif á P-glýkóprótein og koma fram hjá itrakónazóli og cyklosporini. Dabigatran etexílat hefur ekki verið klínískt rannsakað með takrolímus. Hins vegar benda takmörkuð klínísk gögn varðandi annað P-glýkóprótein hvarfefni (everólímus) til þess að hömlun takrolímus á P-glýkóprótein sé minni en sést hjá öflugum P-glýkóprótein hemlum.
<i>Gæta skal varúðar við samhliða notkun (sjá kafla 4.2 og 4.4)</i>	
Verapamíl	Þegar dabigatran etexílat (150 mg) var gefið með verapamíli til inntöku, hækkaði C_{max} og AUC fyrir dabigatran en umfang breytingarinnar er mismunandi eftir tímasetningu lyfjagjafar og lyfjaformi verapamíls (sjá kafla 4.2 og 4.4). Mesta hækkun dabigatran útsetningar sást við fyrsta skammt af verapamíli í lyfjaformi með hraða losun (immediate release) sem var gefið einni klst. fyrir inntöku dabigatran etexílat (hækkun á C_{max} u.þ.b. 2,8-föld og AUC u.þ.b. 2,5-föld). Áhrifin voru stigminnkandi við gjöf lyfjaforms með lengdan losunarhraða (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,9-föld og AUC u.þ.b. 1,7-föld) eða við gjöf endurtekinna skammta af verapamíli (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,6-föld og AUC u.þ.b. 1,5-föld). Engar mikilvægar milliverkanir sáust þegar verapamíl var gefið 2 klst. eftir dabigatran etexílat (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,1-föld og AUC u.þ.b. 1,2-föld). Skýringin á þessu er sú að frásogi dabigatrans er lokið eftir 2 klst.
Amíóðarón	Þegar dabigatran etexílat var gefið samhliða stökum 600 mg skammti til inntöku af amíóðaróni voru umfang og hraði frásogs amíóðaróns og meginumbrotsefnis þess, DEA, nánast óbreytt. AUC og C_{max} dabigatran etexílat jukust u.þ.b. 1,6-falt og 1,5-falt, talið upp í sömu röð. Vegna langs helmingunartíma amíóðaróns gæti möguleikinn á milliverkun verið til staðar nokkrum vikum eftir að töku amíóðaróns er hætt (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Kínidín	Kínidín var gefið í skammtinum 200 mg á 2 klst. fresti að heildarskammti sem nam 1.000 mg. Dabigatran etexílat var gefið tvisvar á sólarhring í 3 daga samfelld, á þriðja deginum annaðhvort með eða án kínidíns. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, við jafnvægi og $C_{max,ss}$, við jafnvægi hækkuðu að meðaltali 1,53-falt og 1,56-falt, talið upp í sömu röð, við samhliða notkun kínidíns (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Klarítrómýsín	Þegar klarítrómýsín (500 mg tvisvar á sólarhring) var gefið ásamt dabigatran etexílati heilbrigðum sjálfboðaliðum sást hækkun á AUC sem var u.þ.b. 1,19-föld og C_{max} u.þ.b. 1,15-föld.
Ticagrelor	Þegar stakur skammtur af 75 mg dabigatran etexílati var gefinn samtímis 180 mg hleðsluskammti af ticagrelori, jókst AUC 1,73-falt og C_{max} 1,95-falt, talið upp í sömu röð, fyrir dabigatran. Eftir endurtekna skammta af ticagrelori 90 mg tvisvar á sólarhring jókst útsetning fyrir dabigatrani, C_{max} 1,56-falt og AUC 1,46-falt, talið upp í sömu röð. Samhliða gjöf 180 mg hleðsluskammts af ticagrelori og 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi) jók $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran

	1,49-falt og 1,65-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Þegar 180 mg hleðsluskammtur af ticagrelori var gefinn 2 klst. eftir 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi) minnkaði aukning $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran í 1,27-falt og 1,23-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Mælt er með þessari seinkuðu gjöf á hleðsluskammti ticagrelors. Samhliða gjöf 90 mg af ticagrelori tvisvar sinnum á sólarhring (viðhaldsskammtur) og 110 mg af dabigatran etexílati jók aðlagð $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran 1,26-falt og 1,29-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu.
Posakónazól	Posakónazól hemur einnig P-glýkóprótein að einhverju leyti en hefur ekki verið klínískt rannsakað. Gæta skal varúðar þegar dabigatran etexílat er gefið samhliða posakónazóli.
<u>P-glýkóprótein virkjar</u>	
Forðast skal samhliða notkun	
t.d. rifampisín, jóhannesarjurt (St. John's wort, Hypericum perforatum), karbamazepín eða fenytoín	Búast má við að samhliða gjöf minnki þéttni dabigatrans. Lyfjagjöf, á undan notkun dabigatrans, með virkjanum rifampisíni í skammtinum 600 mg einu sinni á sólarhring í 7 sólarhringa minnkaði heildar hámarksgildi dabigatrans og heildarútsetningu um 65,5 % og 67 %, talið upp í sömu röð. Örvandi áhrifin minnkuðu, sem leiddi til þess að útsetning fyrir dabigatrani var nálægt viðmiðunargildinu 7 sólarhringum eftir að meðferð með rifampisíni var hætt. Frekari aukning á aðgengi sást ekki eftir 7 sólarhringa til viðbótar.
<u>Próteasahemlar eins og ritonavír</u>	
Samhliða notkun ekki ráðlögð	
t.d. ritonavír og samsetning þess með öðrum próteasahemlum	Hafa áhrif á P-glýkóprótein (annaðhvort sem hemlar eða virkjar). Þeir hafa ekki verið rannsakaðir og er því samhliða notkun þeirra með dabigatran etexílati ekki ráðlögð.
<u>P-glýkóprótein hvarfefni</u>	
Dígoxín	Í rannsókn sem gerð var á 24 heilbrigðum einstaklingum sem fengu dabigatran etexílat samhliða dígoxíni komu ekki fram breytingar á dígoxíni og engar mikilvægar breytingar á útsetningu fyrir dabigatrani sást.

Segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Engin eða takmörkuð reynsla er af meðferð með eftirfarandi lyfjum samtímis meðferð með dabigatran etexílati sem getur aukið blæðingarhættu: segavarnarlyf eins og óþáttað heparín, heparín með lágan mólþunga og heparínafleiður (fondaparinux, desirúðin), segaleysandi lyf og vítamín-K hemlar, rivaroxaban eða önnur segavarnarlyf til inntöku (sjá kafla 4.3) og lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og GPIIb/IIIa viðtaka hemlar, tíklópídín, prasugrel, ticagrelor, dextran og súlfínprázón (sjá kafla 4.4).

Af upplýsingunum sem fengust úr III. stigs rannsókninni RE-LY (sjá kafla 5.1) kom í ljós að samhliða

notkun annarra segavarnarlyfja, til inntöku eða inndælingar, með bæði dabigatran etexílati og warfarini, jók hlutfall meiriháttar blæðinga um það bil 2,5-falt sem aðallega tengist aðstæðum þegar verið er að skipta frá einu segavarnarlyfi í annað (sjá kafla 4.3). Ennfremur sást að samhliða notkun blóðflöguhemjandi lyfjanna, asetýlsalicýlsýru eða klópídógreis með bæði dabigatran etexílati og warfarini um það bil tvöfaldaði hlutfall meiriháttar blæðinga (sjá kafla 4.4).

Gefa má óþáttað heparín í skömmtum sem þarf til að halda bláæðaleggjum eða slagæðaleggjum opnum hjá sjúklingnum eða við brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs (sjá kafla 4.3).

Tafla 10: Milliverkanir við segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Bólgueyðandi gígatrylf (NSAID)	Bólgueyðandi gígatrylf gefin í stuttan tíma til verkjastíllingar hafa ekki reynst tengjast aukinni blæðingarhættu þegar þau eru gefin samhliða dabigatran etexílati. Við langtíma notkun í RE-LY rannsóknninni jók notkun bólgueyðandi gígatrylfja blæðingarhættu um u.þ.b. 50 % með bæði dabigatran etexílati og warfarini.
Klópídógrél	Hjá ungum heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum leiddi samhliða gjöf dabigatran etexílat og klópídógreis ekki til frekari lengingar á blæðingartíma háæðablóðs borið saman við klópídógrél einlyfjameðferð. Að auki reyndust $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi fyrir dabigatran og storkuáhrif fyrir tilstilli dabigatrans eða hömlun á samloðun blóðflagna fyrir tilstilli klópídógreis í meginatriðum vera óbreytt þegar samsett meðferð var borin saman við einlyfjameðferð hvors lyfs fyrir sig. Með hleðsluskammti sem nam 300 mg eða 600 mg af klópídógreli jókst $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi fyrir dabigatran um u.þ.b. 30-40 % (sjá kafla 4.4).
Asetýlsalicýlsýra	Samhliða gjöf asetýlsalicýlsýru og 150 mg dabigatran etexílat tvisvar á sólarhring getur aukið blæðingarhættu frá 12 % í 18 % með 81 mg asetýlsalicýlsýru og í 24 % með 325 mg asetýlsalicýlsýru (sjá kafla 4.4).
Heparín með lágan mólþunga (LMWH)	Samhliða notkun heparíns með lágan mólþunga, eins og enoxaparins, með dabigatran etexílati hefur ekki verið sérstaklega rannsökuð. Eftir að skipt var úr 3 daga meðferð með 40 mg enoxaparin einu sinni á sólarhring undir húð, var útsetning fyrir dabigatrani lítilsháttar minni 24 klst. eftir síðasta skammt af enoxaparini en eftir að dabigatran etexílat var gefið eitt og sér (stakur 220 mg skammtur). Hærrí and-FXa/FIIA virkni sást eftir gjöf dabigatran etexílat með enoxaparin formeðferð miðað við eftir meðferð með dabigatran etexílati eingöngu. Þetta er álitíð vera vegna yfirfærsluáhrifa enoxaparins meðferðar og er ekki talið klínískt mikilvægt. Önnur blóðþynningarpróf tengd dabigatrani voru ekki marktækt breytt við formeðferð með enoxaparini.

Aðrar milliverkanir

Tafla 11: Aðrar milliverkanir

<u>Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI) eða sérhæfðir serótónín norepinefrín endurupptöku hemlar (SNRI)</u>	
SSRI og SNRI lyf	SSRI og SNRI lyf juku blæðingarhættu hjá öllum meðferðarhópunum í RE-LY rannsókninni.
<u>Lyf sem hafa áhrif á sýrustig í maga</u>	
Pantóprazol	Þegar Pradaxa var gefið samhliða pantóprazóli lækkaði AUC gildi dabigatrans um u.þ.b. 30 %. Pantóprazol og aðrir prótónpumpuhamlar voru gefnir samhliða Pradaxa í klínískum rannsóknum og virtist samhliða gjöf prótónpumpuhamla ekki minnka verkun Pradaxa.
Ranitidín	Þegar ranitidín var gefið samhliða dabigatran etexílati hafði það engin klínískt marktæk áhrif á frásog dabigatrans.

Milliverkanir tengdar umbrotaleiðum dabigatran etexílat og dabigatrans

Dabigatran etexílat og dabigatran umbrotna ekki fyrir tilstilli cýtókróm P450 kerfisins og höfðu engin áhrif *in vitro* á cýtókróm P450 ensím úr mönnum. Því er ekki búist við milliverkunum milli skyldra lyfja og dabigatrans.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með Pradaxa standur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Pradaxa á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pradaxa ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif dabigatrans á ungbörn á brjósti. Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með Pradaxa standur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi notkun hjá mönnum.

Í dýrarannsóknum hafa sést áhrif á frjósemi kvendýra sem fækkun hreiðrana og aukningu á missi fyrir hreiðrun við 70 mg/kg skammt (5-föld útsetning í plasma sjúklinga). Engin önnur áhrif á frjósemi kvendýra sást. Engin áhrif voru á frjósemi karldýra. Við skammta sem höfðu eiturvekanir á móður (5 til 10-föld útsetning í plasma sjúklinga) sást minnkun á líkamsþyngd fósturs og lífslíkum

fósturvísis og fósturs ásamt aukningu á fósturgöllum í rottum og kaninum. Í rannsóknum fyrir og eftir fæðingu sást aukning í tíðni fósturláta við skammta sem höfðu eitúráhrif á móður (skammtur sem samsvarar fjórfaldri útsetningu í plasma sjúklinga).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dabigatran etexílat hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Dabigatran etexílat hefur verið metið í klínískum rannsóknum hjá u.þ.b. 64.000 sjúklingum; þar af fengu u.þ.b. 35.000 sjúklingar meðferð með dabigatran etexílati.

Aukaverkanir komu fram hjá samtals 9 % sjúklinga á meðferð vegna valfrjálsra mjaðmar- eða hnéliðskipta (skammtímameðferð í allt að 42 daga), 22 % sjúklinga með gáttatif á fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki í slagæðum (langtímameðferð allt að 3 ár), 14 % sjúklinga sem fengu meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki og 15 % sjúklinga sem fengu fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um, voru blæðingar sem átti sér stað hjá u.þ.b. 14 % sjúklinga á skammtímameðferð vegna valfrjálsra mjaðmar- eða hnéliðskipta, hjá 16,6 % sjúklinga með gáttatif á langtíma fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki í slagæðum og hjá 14,4 % fullorðinna sjúklinga sem fengu meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki. Enn fremur kom blæðing fyrir hjá 19,4 % sjúklinganna í rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki, RE-MEDY (fullorðnir sjúklingar) og hjá 10,5 % sjúklinga í rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki, RE-SONATE (fullorðnir sjúklingar).

Vegna þess að sjúklingaþýðið sem fær meðferð við ábendingunum þremur er ekki sambærilegt og blæðingartilvik eru dreifð yfir nokkra líffæraflokka er samantekt á meiriháttar blæðingu og hvers konar blæðingu skipt upp eftir ábendingu sýnd í töflum 13-17 hér á eftir.

Þó að meiriháttar eða alvarleg blæðing hafi verið sjaldgæf aukaverkun í klínískum rannsóknum getur hún komið fram og óháð staðsetningu valdið fötlun, lífshættu og jafnvel dauða.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Tafla 12 sýnir aukaverkanir sem komu fram í rannsóknum og gögnum eftir markaðssetningu fyrir ábendingarnar forvörn gegn bláæðasegareki eftir mjaðmar- og hnéliðskipti, fyrirbyggjandi meðferð við heillaslagi vegna segareks, segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif, segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki. Þær eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 12: Aukaverkanir

	Tíðni		
Flokkun eftir líffærum/ Staðlað heiti.	Forvörn gegn segum og segareki í bláæðum eftir mjaðmar- og hnéliðskipti	Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatíf	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki og fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki
Blóð og eitlar			
Blóðleysi	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Minnkaður blóðrauði	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Lækkuð blóðkornaskil	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Daufkyrningafæð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Kyrningaþurrð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi			
Lyfjaofnæmi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Útbrot	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Kláði	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Bráðaofnæmisviðbrögð	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Ofnæmisbjúgur	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Ofsakláði	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi			
Blæðing innan höfuðkúpu	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Æðar			
Margúll	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing frá skurðsári	Sjaldgæfar	-	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Blóðnasir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Blóðhósti	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri			
Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Kviðverkir	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Niðurgangur	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingartruflun	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Blæðing frá endaparmi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing frá gyllinæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Sár í meltingarvegi, þ.m.t. sár í vélinda	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Maga- og vélindabólga	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Vélindabakflæði	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Kyngingartregða	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Lifur og gall			
Óeðlileg lifrarstarfsemi/ Lifrarpróf óeðlileg	Algengar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Alanínamínótransferasi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

hækkaður			
Aspartatamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Lifransím, hækkuð	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð			
Húðblæðingar	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Hármissir	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur			
Blæðing í lið	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri			
Blæðing frá þvag- og kynfærum, þ.m.t. blóð í þvagi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Blæðing á stungustað	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blæðing við æðalegg	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blóðug útfærð	Mjög sjaldgæfar	-	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			
Blæðing vegna áverka	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing í skurðsári	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Margúll eftir aðgerð	Sjaldgæfar	-	-
Blæðing eftir aðgerð	Sjaldgæfar	-	
Blóðleysi eftir aðgerð	Mjög sjaldgæfar	-	-
Útfærð eftir aðgerð	Sjaldgæfar	-	-
Sáraútfærð	Sjaldgæfar	-	-
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir			
Útfærð úr sári	Mjög sjaldgæfar	-	-
Útfærð eftir aðgerð	Mjög sjaldgæfar	-	-

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blæðingarviðbrögð

Vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar getur notkun dabigatran etexíls tengst aukinni hættu á dulðum eða sýnilegum blæðingum frá hvaða vef eða líffæri sem er. Vísbindingar, einkenni og alvarleiki (þ.m.t. dauðsfall) er breytilegt eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og/eða blóðleysi. Í klínískum rannsóknum sást blæðing frá slímhúð (t.d. frá meltingarfærum, kyn- eða þvagfærum) oftast meðan á langvarandi dabigatran etexílat meðferð stóð, samanborið við meðferð með K-vítamínhemlum. Til viðbótar við fullnægjandi klínískt eftirlit eru mælingar á gildum blóðrauða og/eða blóðkornaskilum því gagnlegar til að greina dulda blæðingu. Hætta á blæðingum getur aukist hjá ákveðnum sjúklingahópum, t.d. sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og/eða við samhliða meðferð sem hefur áhrif á blæðingarstöðvun eða með öflugum P-gp hemlum (sjá kafla 4.4, Blæðingarhætta). Fylgikvillar blæðinga geta lýst sér sem þróttleysi, fölv, sundl, höfuðverkur eða óútskýrð bólga, mæði og óútskýrt lost.

Tilkynnt hefur verið um þekkta fylgikvilla blæðinga, eins og rýmisheilkenni (compartment syndrome) og bráða nýrnabilun vegna ófullnægjandi gegnflæðis ásamt nýrnakvilla tengdum segavarnarlyfjum hjá sjúklingum með áhættuþætti sem valda tilhneigingu til slíks, við notkun dabigatran etexíls. Því skal íhuga möguleikann á blæðingu við mat á ástandi hjá öllum sjúklingum á blóðþynningu. Sérstækt viðsnúningslyf fyrir dabigatran, idarucizumab, er fáanlegt ef um er að ræða óviðráðanlega blæðingu hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.9).

Tafla 13 sýnir fjölda (%) sjúklinga sem fengu blæðingu sem aukaverkun á meðferðartímabilinu í tveimur klínískum lykilrannsóknum á forvörn gegn bláæðasegareki, eftir skammtastærð.

Tafla 13: Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu blæðingu sem aukaverkun

	Dabigatran etexílat 150 mg einu sinni á sólarhring N (%)	Dabigatran etexílat 220 mg einu sinni á sólarhring N (%)	Enoxaparín N (%)
Meðhöndlaðir	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Meiriháttar blæðingar	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Blæðingar	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti

Tafla 14 sýnir blæðingartilvik sem skipt er niður í meiriháttar blæðingar og hvers konar blæðingar í lykilrannsókninni sem fólst í rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi af völdum segareks og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif.

Tafla 14: Blæðingartilvik í rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi af völdum segareks og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif

	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín
Slembiraðaðir sjúklingar	6.015	6.076	6.022
Meiriháttar blæðing	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Blæðing innan höfuðkúpu	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Blæðing í meltingarvegi	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Banvæn blæðing	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Minniháttar blæðing	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Hvers konar blæðing	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)

Þátttakendur, sem var slembiraðað á dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring eða 150 mg tvisvar á sólarhring, voru í marktækt minni hættu á lífshættulegum blæðingum og blæðingum innan höfuðkúpu borið saman við warfarín [$p < 0,05$]. Báðir styrkleikar dabigatran etexílat höfðu einnig í för með sér tölfræðilega marktækt lægri heildartíðni blæðinga. Þátttakendur, sem var slembiraðað á dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring, voru í marktækt minni hættu á meiriháttar blæðingum borið saman við warfarín (áhættuhlutfall 0,81 [$p = 0,0027$]). Þátttakendur, sem var slembiraðað á dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring, voru í marktækt aukinni hættu á meiriháttar blæðingum í meltingarvegi borið saman við warfarín (áhættuhlutfall 1,48 [$p = 0,0005$]). Þessi áhrif sáust fyrst og fremst hjá sjúklingum ≥ 75 ára.

Klínískur ávinningur dabigatrans með tilliti til fyrirbyggjandi meðferðar gegn heillaslagi og segareki í slagæðum og minnkuð hættu á blæðingu innan höfuðkúpu borið saman við warfarín hélst í einstökum undirhópum sjúklinga, hvort sem um er að ræða skerta nýrnastarfsemi, hærri aldur, samhliða lyfjameðferð svo sem með lyfjum sem hindra samloðun blóðflagna eða P-glýkóprótein hemlum. Þó að sumir undirhópar sjúklinga séu í aukinni hættu á meiriháttar blæðingu þegar þeir eru meðhöndlaðir með segavarnarlyfi er aukin blæðingarhætta af völdum dabigatrans vegna blæðingar í meltingarvegi, sem yfirleitt sést innan fyrstu 3-6 mánaðanna eftir að meðferð með dabigatran etexílati hefst.

Meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu DVT og PE (DVT/PE meðferð)

Tafla 15 sýnir blæðingartilvik í báðum rannsóknunum í heild, RE-COVER og RE-COVER II á meðferð við DVT og PE. Í rannsóknunum í heild voru aðalendapunktur varðandi öryggi meiri háttar blæðing, meiri háttar eða klínískt mikilvæg blæðing og sérhver blæðing við marktækt lægri tíðni en við notkun warfaríns miðað við tilgreindan alfa-stuðul sem var 5 %.

Tafla 15: Blæðingartilvik í rannsóknunum RE-COVER og RE-COVER II á meðferð við DVT og PE

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín	Áhættuhlutfall samanborið við warfarín (95 % öryggisbil)
Sjúklingar sem öryggisgreiningin tók til	2.456	2.462	
Meiri háttar blæðingartilvik	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Blæðing innan höfuðkúpu	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Meiri háttar blæðing í meltingarvegi	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Lífshættuleg blæðing	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Meiri háttar blæðingartilvik/klínískt mikilvægar blæðingar	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Hvers konar blæðing	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Hvers konar blæðing í meltingarvegi	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Blæðingartilvik í báðum meðferðarhópunum er talin frá fyrstu inntöku dabigatran etexílat eða warfaríns eftir að meðferð með stungulyfi var hætt (tímabil meðferðar með lyfi til inntöku). Þetta felur í sér öll blæðingartilvik sem komu fyrir meðan á meðferð með dabigatran etexílati stóð. Öll blæðingartilvik sem komu fyrir meðan á meðferð með warfaríni stóð eru talin með að undanskildum þeim sem komu fyrir á skörunartímabilinu milli meðferðar með warfaríni og stungulyfi.

Tafla 16 sýnir blæðingartilvik í lykilrannsókninni, RE-MEDY, á fyrirbyggjandi meðferð við DVT og PE. Sum blæðingartilvik (meiri háttar blæðingar, klínískt mikilvægar blæðingar og hvers konar blæðing) voru marktækt færri hjá sjúklingum sem fengu dabigatran etexílat samanborið við þá sem fengu warfarín miðað við tilgreindan alfa-stuðul sem var 5 %.

Tafla 16: Blæðingartilvik í rannsókninni RE-MEDY á fyrirbyggjandi meðferð við DVT og PE

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín	Áhættuhlutfall samanborið við warfarín (95 % öryggisbil)
Meðhöndlaðir sjúklingar	1.430	1.426	
Meiri háttar blæðingartilvik	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Blæðing innan höfuðkúpu	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Ekki hægt að reikna út*
Meiri háttar blæðing í meltingarvegi	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Ekki hægt að reikna út*
Lífshættuleg blæðing	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Ekki hægt að reikna út*
Meiri háttar blæðingartilvik /klínískt mikilvægar blæðingar	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Hvers konar blæðing	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Hvers konar blæðing í meltingarvegi	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*Ekki hægt að áætla áhættuhlutfall þar sem ekkert tilvik varð í hvorugum meðferðarhópnum/meðferðinni

Tafla 17 sýnir blæðingartilvik í lykilrannsókninni, RE-SONATE, á fyrirbyggjandi meðferð við DVT og PE. Tíðni samsetningar meiri háttar blæðingar/klínískt mikilvægrar blæðingar og tíðni hvers konar blæðinga var marktækt lægri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu samanborið við þá sem fengu dabigatran etexílat miðað við tilgreindan alfa-stuðul sem var 5 %.

Tafla 17: Blæðingartilvik í rannsókninni RE-SONATE á fyrirbyggjandi meðferð við DVT og PE

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Lyfleysa	Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95 % áhættuhlutfall)
Meðhöndlaðir sjúklingar	684	659	
Meiri háttar blæðingartilvik	2 (0,3 %)	0	Ekki hægt að reikna út*
Blæðing innan höfuðkúpu	0	0	Ekki hægt að reikna út*
Meiri háttar blæðing í meltingarvegi	2 (0,3 %)	0	Ekki hægt að reikna út*
Lífshættulegar blæðingar	0	0	Ekki hægt að reikna út*
Meiri háttar blæðingartilvik /klínískt mikilvægar blæðingar	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Hvers konar blæðing	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Hvers konar blæðing í meltingarvegi	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*Ekki hægt að áætla áhættuhlutfall þar sem ekkert tilvik varð í hvorugri meðferðinni

Kyrningaburrð og daufkyrningafæð

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um kyrningaburrð og daufkyrningafæð eftir að notkun dabigatran etexílat var samþykkt. Þar sem tilkynningar um aukaverkanir við lyfjagát eftir markaðssetningu koma frá þýði af óvissri stærð, er ekki mögulegt að ákvarða tíðni þeirra á áreiðanlegan hátt. Tíðni tilkynninganna var áætluð 7 tilvik á hverja 1 milljón sjúklinga ára fyrir kyrningaburrð og 5 tilvik á hverja 1 milljón sjúklinga ára fyrir daufkyrningafæð.

Börn

Öryggi dabigatran etexílat sem meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum var rannsakað í tveimur III. stigs rannsóknum (DIVERSITY og 1160.108). Alls höfðu 328 börn fengið meðferð með dabigatran etexílati. Sjúklingarnir fengu dabigatran etexílat samsetningu sem hentaði hverjum aldurshópi í skömmtum sem aðlagðir höfðu verið að aldri og þyngd.

Búist er við að öryggi hjá börnum sé í heildina það sama og hjá fullorðnum.

Alls fengu 26 % barna sem fengu meðferð með dabigatran etexílati við segum og segareki í bláæðum og sem forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum aukaverkanir.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Tafla 18 sýnir aukaverkanir sem komu fram í rannsóknum á meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum. Þær eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 18: Aukaverkanir

	Tíðni
Flokkun eftir líffærum / Staðlað heiti.	Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum
Blóð og eitlar	
Blóðleysi	Algengar
Minnkaður blóðrauði	Sjaldgæfar
Blóðflagnafæð	Algengar
Lækkuð blóðkornaskil	Sjaldgæfar
Daufkyrningafæð	Sjaldgæfar
Kyrningaburrð	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	
Lyfjaofnæmi	Sjaldgæfar
Útbrot	Algengar
Kláði	Sjaldgæfar
Bráðaofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt
Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
Ofsakláði	Algengar
Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	
Blæðing innan höfuðkúpu	Sjaldgæfar
Æðar	
Margúll	Algengar
Blæðing	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Blóðnasir	Algengar
Blóðhósti	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	
Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar
Kviðverkir	Sjaldgæfar
Niðurgangur	Algengar
Meltingartruflun	Algengar
Ógleði	Algengar

Blæðing frá endaparmi	Sjaldgæfar
Blæðing frá gyllinæð	Tíðni ekki þekkt
Sár í meltingarvegi, þ.m.t. sár í vélinda	Tíðni ekki þekkt
Maga- og vélindabólga	Sjaldgæfar
Vélindabakflæði	Algengar
Uppköst	Algengar
Kyngingartregða	Sjaldgæfar
Lifur og gall	
Óeðlileg lifrarstarfsemi/ Lifrarpróf óeðlileg	Tíðni ekki þekkt
Alanínamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Aspartatamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Lifrarensím, hækkuð	Algengar
Gallrauðaaukning í blóði	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Húðblæðingar	Sjaldgæfar
Hármissir	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	
Blæðing í lið	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	
Blæðing frá þvag- og kynfærum, þ.m.t. blóð í þvagi	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Blæðing á stungustað	Tíðni ekki þekkt
Blæðing við æðalegg	Tíðni ekki þekkt
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Blæðing vegna áverka	Sjaldgæfar
Blæðing í skurðsári	Tíðni ekki þekkt

Blæðingarviðbrögð

Í tveimur III. stigs rannsóknum á ábendingunni meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum fengu alls 7 sjúklingar (2,1 %) meiriháttar blæðingartilvik, 5 sjúklingar (1,5 %) fengu klínískt mikilvægt blæðingartilvik sem ekki var meiriháttar og 75 sjúklingar (22,9 %) fengu minniháttar blæðingartilvik. Tíðni blæðingartilvika var í heildina hærri hjá elsta aldurshópnum (12 til < 18 ára: 28,6 %) en hjá yngri aldurshópnum (frá fæðingu til < 2 ára: 23,3 %; 2 til < 12 ára: 16,2 %). Meiriháttar eða alvarleg blæðing, óháð staðsetningu, getur valdið fötlun, lífshættu og jafnvel dauða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Skammtar af dabigatran etexílati sem eru hærri en ráðlagðir skammtar valda aukinni blæðingarhættu hjá sjúklingum.

Ef grunur er um ofskömmtnun getur storkupróf hjálpað til við að meta blæðingarhættu (sjá kafla 4.4 og 5.1). Kvarðað magnbundið dTT próf (þynntur trombíntími) eða endurteknar mælingar á dTT geta spáð fyrir um hvenær ákveðnum dabigatran gildum verði náð (sjá kafla 5.1), einnig þegar gripið hefur verið til viðbótaraðgerða t.d. skilunar.

Of mikil blóðþynning getur leitt til þess að gera verður hlé á meðferð með dabigatran etexílati. Þar sem dabigatran skilst fyrst og fremst út um nýru verður að viðhalda fullnægjandi þvagmyndun. Próteinbinding er lítil og skilst því dabigatran út með blóðskilun, en í klínískum rannsóknum er lítil klínísk reynsla fyrir hendi sem sýnir notagildi þeirrar aðgerðar (sjá kafla 5.2).

Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga

Ef um fylgikvilla blæðingar er að ræða verður að hætta meðferð með dabigatran etexílati og greina uppruna blæðingarinnar. Metið eftir klínísku ástandi skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem lækinnirinn ákveður, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð eða meðferð til að viðhalda blóðrúmmáli.

Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa dabigatrans hjá fullorðnum sjúklingum er sértækt viðsnúningslyf (idarucizumab), sem hemur lyfhrif dabigatrans, fáanlegt. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum (sjá kafla 4.4).

Hafa má í huga storkupáttapýkkni (virkjuð eða ekki virkjuð) eða raðbrigðapátt VIIa. Nokkur reynsla úr tilraunum styður að þessi lyf leiki hlutverk í að upphelja segavarnandi áhrif dabigatrans, en mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notagildi þess við klínískar aðstæður sem og um hugsanlega hættu á endurkomu segareks. Storkupróf geta verið óáreiðanleg eftir gjöf fyrrgreindra storkupáttapýkkna. Gæta skal varúðar við túlkun slíkra prófa. Einnig ætti að íhuga gjöf blóðflöguþykkis í tilvikum þar sem blóðflagnafæð er til staðar eða notuð hafa verið langvirk blóðflöguhemjandi lyf. Hverskyns meðferð við einkennum verður að veita samkvæmt mati læknisins.

Í tilfellum meiriháttar blæðinga, háð aðstæðum á hverjum stað, ætti að íhuga ráðgjöf frá sérfræðingi í storkupáttum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf (antithrombotica), hemlar með beina verkun á trombín, ATC flokkur: B01AE07.

Verkunarháttur

Dabigatran etexílat er lítil sameind sem er forlyf og hefur enga lyfjafræðilega verkun. Eftir inntöku frásogast dabigatran etexílat hratt og umbrotinn í dabigatran með esterasahvötuðu vatnsrofi í plasma og lifur. Dabigatran er öflugur, afturkræfur, samkeppnis-, trombínhemill með beina verkun og er aðalþátturinn sem er virkur í plasma.

Þar sem trombín (serín próteasi) auðveldar umbreytingu fíbrínógens í fíbrín í storkuferlinu, kemur hömlun þess í veg fyrir segamyndun. Dabigatran hamlar fríu trombíni, fíbrínbundnu trombíni og trombín-örvaðri blóðflagnakekkjun.

Lyfhrif

In vivo og *ex vivo* dýrarannsóknir hafa sýnt segavarnandi verkun dabigatrans og virkni þess gegn blóðstorknun eftir gjöf dabigatrans í bláæð og dabigatran etexílat til inntöku, í mismunandi dýralíkönum af segamyndun.

Skýr fylgni er milli plasmabéttni dabigatrans og umfangi segavarnandi áhrifa samkvæmt II. stigs rannsóknum. Dabigatran lengir trombín tíma (TT), ECT og aPTT.

Kvarðaður magnbundinn þynntur trombín tími (dTT) gefur mat á plasmabéttni dabigatrans sem hægt er að bera saman við þá plasmabéttni dabigatrans sem búist er við. Þegar plasmabéttni dabigatrans er við eða undir magnákvörðunarmörkum samkvæmt kvörðuðu dTT prófi skal íhuga viðbótar storkupróf

svo sem TT, ECT eða aPTT.

ECT getur gefið beina mælingu á virkni beinna trombínhemla.

aPTT próf er víða fáanlegt og gefur nokkra vísbendingu um segavarnandi áhrif dabigatrans. Hins vegar hefur aPTT próf takmarkaða næmni og á ekki við til nákvæmrar mælingar á segavarnandi verkun, sérstaklega ekki þegar blóðþéttni dabigatrans er há. Þó að há aPTT gildi skuli túlka með varúð, benda há aPTT gildi til þess að sjúklingurinn sé blóðþynnur.

Almennt má ætla að þessar mælingar á segavarnandi verkun geti endurspeglað styrk dabigatrans og geti verið leiðbeinandi um mat á blæðingarhættu, þ.e.a.s. mælingar sem eru yfir 90. hundraðsmarki af dabigatran lágstyrk og storkupróf svo sem aPTT sem tekið er við lágstyrk (fyrir aPTT mörk sjá kafla 4.4, töflu 6) er talið tengjast aukinni blæðingarhættu.

Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum

Margfeldismeðaltal hástyrks dabigatrans í jafnvægi í plasma (eftir dag 3), mælt u.þ.b. 2 klst. eftir gjöf 220 mg af dabigatran etexílati, var 70,8 ng/ml, á bilinu 35,2-162 ng/ml (25.-75. hundraðsmark). Margfeldismeðaltal lágstyrks (trough concentration) dabigatrans mælt við lok skammtabils (þ.e. 24 klst. eftir 220 mg skammt af dabigatrani) var að meðaltali 22,0 mg/ml, á bilinu 13,0-35,7 ng/ml (25.-75. hundraðsmark).

Í sérstakri rannsókn sem einungis tók til sjúklinga með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun, CrCl 30-50 ml/mín.) sem fengu 150 mg af dabigatran etexílati einu sinni á sólarhring, var margfeldismeðaltal lágstyrks dabigatrans mælt við lok skammtabils að meðaltali 47,5 ng/ml, á bilinu 29,6-72,2 ng/ml (25.-75. hundraðsmark).

Hjá sjúklingum sem eru á fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki eftir ísetningu gerviliðar í mjöðm eða hné með 220 mg af dabigatran etexílati einu sinni á sólarhring,

- var 90. hundraðsmark plasmabéttni dabigatrans 67 ng/ml, mælt við lágstyrk (20-28 klst. eftir fyrri skammt) (sjá kafla 4.4 og 4.9),
- var 90. hundraðsmark aPTT við lágstyrk (20-28 klst. eftir fyrri skammt) 51 sekúnda, sem eru 1,3-föld eðlileg efri mörk.

ECT var ekki mælt hjá sjúklingum sem voru á fyrirbyggjandi meðferð gegn bláæðasegareki eftir ísetningu gerviliðar í mjöðm eða hné með 220 mg af dabigatran etexílati einu sinni á sólarhring.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti (SPAF)

Margfeldismeðaltal hástyrks dabigatrans í jafnvægi í plasma, mælt u.þ.b. 2 klst. eftir gjöf 150 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring, var um 175 ng/ml, á bilinu 117-275 ng/ml (25.-75. hundraðsmark). Margfeldismeðaltal lágstyrks (trough concentration) dabigatrans mælt við lágmark að morgni við lok skammtabils (þ.e. 12 klst. eftir 150 mg kvöldskammt af dabigatrani) var að meðaltali 91,0 mg/ml, á bilinu 61,0-143 ng/ml (25.-75. hundraðsmark).

Hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum, sem fengu fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum með 150 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring,

- var 90. hundraðsmark plasmabéttni dabigatrans mældu við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt) um 200 ng/ml,
- ECT við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt), sem var hækkað um u.þ.b. 3-föld eðlileg efri mörk á við um 90. hundraðsmark ECT lengingar sem var 103 sekúndur,
- aPTT hlutfall herra en 2-föld eðlileg efri mörk (aPTT lenging um u.þ.b. 80 sekúndur), við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt) endurspeglar 90. hundraðsmörkin sem fram komu.

Meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu DVT og PE (DVT/PE)

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 150 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki var margfeldismeðaltal lágstyrks dabigatrans, mælt innan 10-16 klst. eftir skammt í lok skammtabils (þ.e. 12 klst. eftir 150 mg kvöldskammt af dabigatrani), 59,7 ng/ml, á bilinu 38,6-94,5 ng/ml (25.-75. hundraðsmark). Við meðferð með 150 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki,

- var 90. hundraðsmark plasmabéttni dabigatrans mældu við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt) um 146 ng/ml,
- ECT við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt) sem var hækkað u.þ.b. 2,3-falt samanborið við grunnlínu á við um 90. hundraðsmark ECT lengingar sem var 74 sekúndur,
- 90. hundraðsmark aPTT við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt) var 62 sekúndur, sem myndi vera 1,8-falt samanborið við grunnlínu.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum á fyrirbyggjandi meðferð með 150 mg af dabigatran etexílati við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki.

Verkun og öryggi

Kynþáttur

Enginn klínískt mikilvægur munur vegna kynþáttar kom fram milli sjúklinga af hvítum, afrískum-amerískum, spænskum, japönskum eða kínverskum kynþætti.

Klínískar rannsóknir á forvörn gegn segum og segareki í bláæðum hjá sjúklingum eftir stórar skurðaðgerðir þar sem skipt er um liði

Í 2 stórum slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samhliða hópum til staðfestingar á skömmtum fengu sjúklingar sem gengust undir valfrjálsar stórar bæklunarskurðaðgerðir (önnur til að skipta um hnélið og hin til að skipta um mjaðmarlið) dabigatran etexílat 75 mg eða 110 mg innan 1-4 klukkustunda eftir aðgerð og síðan 150 mg eða 220 mg einu sinni á sólarhring eftir það, áður var tryggt að blæðingar væru stöðvaðar, eða enoxaparín 40 mg daginn fyrir aðgerð og daglega eftir það. Í RE-MODEL rannsókninni (skipt um hnélið) stóð meðferð í 6-10 daga og í RE-NOVATE rannsókninni (skipt um mjaðmarlið) í 28-35 daga. Í heild fengu 2.076 sjúklingar (hné) og 3.494 (mjöðm) meðferð, hvor hópur fyrir sig.

Heildartilvik bláæðasegareks (þ.m.t. lungnasegarek, nærlægur og útlægur blóðsegi í djúplægri bláæð, með einkennum eða án, sem sáust við bláæðamyndatöku) og dánartíðni af öðrum orsökum mynduðu aðalendapunkt í báðum rannsóknunum. Heildar meiriháttar bláæðasegarekstilvik (þ.m.t. lungnasegarek og nærlægur blóðsegi í djúplægri bláæð, með einkennum eða án, sem sáust við bláæðamyndatöku) og dánartíðni vegna bláæðasegareks mynduðu aukaendapunkt og er hann talinn hafa meira klínískt gildi.

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu að segavarnandi verkun 220 mg og 150 mg af dabigatran etexílati var tölfræðilega jafngild verkun enoxaparíns hvað varðar samtals bláæðasegarekstilvik og dánartíðni af öðrum orsökum. Punktmat fyrir tíðni meiriháttar bláæðasegarekstilvika og dánartíðni vegna bláæðasegareks var heldur lakara fyrir 150 mg skammt en fyrir enoxaparín (tafla 19). Betri niðurstöður sáust fyrir 220 mg skammt þar sem punktmat fyrir meiriháttar bláæðasegarekstilvik var heldur betra en fyrir enoxaparín (tafla 19).

Klínískar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingaþýði sem hefur meðalaldur > 65 ár.

Enginn munur sást milli karla og kvenna hvað varðar virkni og öryggi í 3. stigs klínískum rannsóknum.

Í sjúklingaþýði í RE-MODEL og RE-NOVATE rannsóknunum (5.539 sjúklingar meðhöndlaðir) voru

51 % jafnframt með háþrýsting, 9 % voru jafnframt með sykursýki, 9 % voru jafnframt með kransæðasjúkdóm og 20 % höfðu sögu um lélegar bláæðar. Enginn þessara sjúkdóma virtist hafa áhrif á verkun dabigatrans á bláæðasegarek eða blæðingartíðni.

Niðurstöður fyrir endapunktinn meiriháttar bláæðasegarek og dánartíðni tengd bláæðasegareki voru einsleitar hvað varðar aðal virkniendapunkt og eru sýndar í töflu 19.

Niðurstöður fyrir endapunktinn heildar bláæðasegarekstilvik og dánartíðni af öðrum orsökum eru sýndar í töflu 20.

Niðurstöður fyrir endapunkta meiriháttar blæðinga eru sýndar í töflu 21 hér fyrir neðan.

Tafla 19: Greining á meiriháttar bláæðasegareki og dánartíðni tengd bláæðasegareki á meðferðartíma í RE-MODEL og RE-NOVATE rannsóknunum á bæklunarskurðaðgerðunum.

Rannsókn	Dabigatran etexílat 220 mg einu sinni á sólarhring	Dabigatran etexílat 150 mg einu sinni á sólarhring	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (mjöðm)			
Fjöldi	909	888	917
Tíðni (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Áhættuhlutfall miðað við enoxaparín (%)	0,78	1,09	
95 % CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (hné)			
Fjöldi	506	527	511
Tíðni (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Áhættuhlutfall miðað við enoxaparín	0,73	1,08	
95 % CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tafla 20: Greining á bláæðasegarekstilvikum samtals og dánartíðni af öðrum orsökum á meðferðartíma í RE-NOVATE og RE-MODEL rannsóknunum á bæklunarskurðaðgerðunum.

Rannsókn	Dabigatran etexílat 220 mg einu sinni á sólarhring	Dabigatran etexílat 150 mg einu sinni á sólarhring	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (mjöðm)			
Fjöldi	880	874	897
Tíðni (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Áhættuhlutfall miðað við enoxaparín	0,9	1,28	
95 % CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (hné)			
Fjöldi	503	526	512
Tíðni (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Áhættuhlutfall miðað við enoxaparín	0,97	1,07	
95 % CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tafla 21: Meiriháttar blæðingar á mismunandi meðferð í RE-MODEL og RE-NOVATE rannsóknunum.

Rannsókn	Dabigatran etexílat 220 mg einu sinni á sólarhring	Dabigatran etexílat 150 mg einu sinni á sólarhring	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (mjöðm)			
Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga	1.146	1.163	1.154
Fjöldi meiriháttar blæðinga (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (hné)			
Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga	679	703	694
Fjöldi meiriháttar blæðinga (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti

Klínískar vísbendingar um verkun dabigatran etexílat eru fengnar úr RE-LY rannsókninni (Randomized Evaluation of Long –term anticoagulant therapy) sem er fjölsetra, fjölþjóðleg, slembuð, rannsókn með samhliða hópum og með tveimur mismunandi tvíblinduðum skömmtum af dabigatran etexílati (110 mg og 150 mg tvisvar á sólarhring) bornir saman við óblindaða skammta warfarins hjá sjúklingum með gáttatif í miðlungsmikilli eða mikilli hættu á heilaslagi og segareki í slagæðum. Megintilgangur þessarar rannsóknar var að ákvarða hvort dabigatran etexílat væri jafngóður kostur og warfarin við að fækka tilvikum samsetta endapunktsins, heilaslags og segareks í slagæðum. Tölfræðilegir yfirburðir voru einnig greindir.

Í RE-LY rannsókninni var samtals 18.113 sjúklingum slembiraðað, með meðalaldur 71,5 ár og meðal CHADS₂ skor 2,1. Af sjúklingaþýðinu voru 64 % karlar, 70 % voru af hvíta kynstofninum og 16 % voru af asískum kynstofni. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á warfarin var meðalhlotfall tíma á meðferðarbili (time in therapeutic range [TTR]) (INR 2-3) 64,4 % (miðgildi TTR 67 %).

RE-LY rannsóknin sýndi fram á að dabigatran etexílat, við skammta sem námu 110 mg tvisvar á sólarhring, er ekki síðri kostur en warfarin til að fyrirbyggja heilaslag og segarek í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif, með minni hættu á blæðingu innan höfuðkúpu, heildarblæðingu og meiriháttar blæðingu. Skammturinn 150 mg tvisvar á sólarhring minnkar marktækt hættuna á blóðþurrðarheilaslagi og blæðingarheilaslagi, dauða af völdum æðasjúkdóma, blæðingu innan höfuðkúpu, og heildarblæðingu borið saman við warfarin. Tíðni meiriháttar blæðinga við þessa skammta var sambærileg við warfarin. Tíðni hjartadrops var lítilsháttar aukin með dabigatran etexílati 110 mg tvisvar á sólarhring og 150 mg tvisvar á sólarhring borið saman við warfarin (áhættuhlotfall 1,29; p = 0,0929 annars vegar og áhættuhlotfall 1,27; p = 0,1240 hins vegar). Með því að bæta eftirlit með INR minnkar ávinningur af dabigatran etexílati borið saman við warfarin.

Töflur 22-24 sýna upplýsingar um lykilniðurstöður hjá heildarþýðinu:

Tafla 22: Greining á fyrstu tilvikum heilaslags eða segareks í slagæðum (aðalendapunktur) á rannsóknartímanum í RE-LY.

	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín
Slembiraðaðir sjúklingar	6.015	6.076	6.022
Heilaslag og/eða segarek í slagæðum			
Tíðni (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Áhættuhlutfall yfir warfarini (95 % öryggisbil)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-gildi yfirburðir	p = 0,2721	p = 0,0001	

% á við tíðni tilvika á ári

Tafla 23: Greining á fyrstu tilvikum blóðþurrðar- eða blæðingarheilaslags á rannsóknartímanum í RE-LY.

	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín
Slembiraðaðir sjúklingar	6.015	6.076	6.022
Heilaslag			
Tíðni (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95 % öryggisbil)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-gildi	0,3553	0,0001	
Segarek í slagæðum			
Tíðni (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95 % öryggisbil)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-gildi	0,3099	0,1582	
Blóðþurrðarheilaslag			
Tíðni (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95 % öryggisbil)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-gildi	0,3138	0,0351	
Blæðingarheilaslag			
Tíðni (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95 % öryggisbil)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-gildi	0,0001	< 0,0001	

% á við tíðni tilvika á ári

Tafla 24: Greining lifunar hjá sjúklingum í tilvikum af hvaða orsökum sem er og tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma á rannsóknartímanum í RE-LY.

	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarin
Slembiraðaðir sjúklingar	6.015	6.076	6.022
Dánartíðni af öllum orsökum			
Tíðni (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95 % öryggisbil)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-gildi	0,1308	0,0517	
Dánartíðni vegna æðasjúkdóma			
Tíðni (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95 % öryggisbil)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-gildi	0,2081	0,0430	

% á við tíðni tilvika á ári

Töflur 25-26 sýna niðurstöður aðalendapunkts varðandi verkun og öryggi í viðeigandi undirhópum:

Fyrir aðalendapunktinn, heilaslag og segarek í slagæðum greindust engir undirhópar (þ.e. aldur, þyngd, kyn, nýrnastarfsemi, kynþáttur og o.s.frv.) með frábrugðið áhættuhlutfall borið saman við warfarin.

Tafla 25: Áhættuhlutfall og 95 % öryggisbil fyrir heilaslag/segarek í slagæðum eftir undirhópum

Endapunktur	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarin	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarin
Aldur (ár)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ og < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL(ml/mín.)		
30 ≤ og < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ og < 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)

Varðandi aðalöryggisendapunktinn, meiriháttar blæðingu, skipti aldur máli varðandi meðferðaráhrif. Hlutfallsleg hættu á blæðingu með dabigatrani borið saman við warfarin jókst með hækkandi aldri. Hlutfallsleg áhætta var mest hjá sjúklingum ≥ 75 ára. Samhliða notkun blóðflöguhemjandi lyfjanna asetýlsalicýlsýru eða klópídógreis með bæði dabigatran etexílati og warfarini um það bil tvöfaldaði hlutfall meiriháttar blæðinga. Við greiningu á undirhópum kom í ljós að nýrnastarfsemi og CHADS₂ skor hafði ekki mikilvæg áhrif hvað varðar meðferðaráhrif.

Tafla 26: Áhættuhlutfall og 95 % öryggisbil fyrir meiriháttar blæðingar eftir undirhópum

Endapunktur	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarín	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarín
Aldur (ár)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ og < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL(ml/mín.)		
30 ≤ og < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ og < 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)
Notkun asetýlsalicýlsýru	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Notkun klópídógreis	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (langtíma, fjölsetra framhaldsmeðferð með dabigatrani hjá sjúklingum með gáttatíf sem luku við RE-LY rannsóknina)

RE-LY framhaldsrannsóknin (RELY-ABLE) veitti viðbótar öryggisupplýsingar hjá hópi sjúklinga sem héldu áfram á sama skammti af dabigatran etexílati eins og gefinn var í RE-LY rannsókninni. Sjúklingar voru tækir í RELY-ABLE rannsóknina ef þeir höfðu ekki hætt að fullu á rannsóknarlyfjum þegar þeir komu í síðustu RE-LY rannsóknarheimsóknina. Sjúklingar sem voru þátttakendur héldu áfram að fá sama tvíblinda dabigatran etexílat skammtinn sem úthlutað var af handahófi í RE-LY rannsókninni í allt að 43 mánaða eftirfylgni eftir RE-LY (heildareftirfylgni RE-LY + RELY-ABLE tók 4,5 ár). 5.897 sjúklingar tóku þátt í rannsókninni og voru 49 % af sjúklingunum sem upphaflega fengu af handahófi dabigatran etexílat í RE-LY og 86 % af RELY-ABLE-tækum sjúklingum. Meðan á 2,5 ára viðbótarmeðferðinni stóð í RELY-ABLE með hámarksútsetningu í yfir 6 ár (heildarútsetning í RELY + RELY-ABLE) tókst að staðfesta langtíma öryggisprófíl dabigatran etexílat fyrir báðar skammtastærðirnar, 110 mg tvisvar á dag og 150 mg tvisvar á dag. Ekki komu fram neinar nýjar öryggisupplýsingar.

Fjöldi tilvika, m.a. alvarlegar blæðingar og önnur blæðingartilvik, voru í samræmi við það sem sést hafði í RE-LY.

Upplýsingar úr rannsóknum án inngrips (non-interventional)

Í rannsókn án inngrips (GLORIA-AF) var upplýsingum um öryggi og verkun hjá nýgreindum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum (NVAF) sem fengu dabigatran etexílat í raunverulegum aðstæðum safnað framvirkt (í öðrum áfanga). Rannsóknin tók til 4.859 sjúklinga sem fengu dabigatran etexílat (55 % fengu 150 mg tvisvar á dag, 43 % fengu 110 mg tvisvar á dag, 2 % fengu 75 mg tvisvar á dag). Sjúklingum var fylgt eftir í 2 ár. CHADS₂ og HAS-BLED stigin voru að meðaltali 1,9 og 1,2, talið upp í sömu röð. Eftirfylgnitímabil á meðferð var að meðaltali 18,3 mánuðir. Meiriháttar blæðingar komu fram á 0,97 af hverjum 100 sjúklingaárum. Tilkynnt var um lífshættuleg blæðingartilvik á 0,46 af hverjum 100 sjúklingaárum, blæðingu innan höfuðkúpu á 0,17 af hverjum 100 sjúklingaárum og blæðingu í meltingarvegi á 0,60 af hverjum 100 sjúklingaárum. Heilaslag kom fyrir á 0,65 af hverjum 100 sjúklingaárum.

Í rannsókn án inngrips [Graham DJ et al., Circulation. 2015; 131: 157-164] hjá meira en 134.000 öldruðum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum (NVAF) í Bandaríkjunum (þar sem eftirfylgnitímabil á meðferð nam 37.500 sjúklingaárum), tengdist dabigatran etexílat (84 % sjúklinga fengu 150 mg tvisvar á dag, 16 % sjúklinga fengu 75 mg tvisvar á dag) minnkaðri hættu á blóðþurrðarheilaslagi (áhættuhlutfall 0,80; 95 % öryggisbil [CI] 0,67-0,96), blæðingu innan höfuðkúpu (áhættuhlutfall 0,34; CI 0,26-0,46) og dauðsföllum (áhættuhlutfall 0,86; CI 0,77-0,96) og aukinni hættu á blæðingum í meltingarvegi (áhættuhlutfall 1,28; CI 1,14-1,44) samanborið við warfarín. Enginn munur kom í ljós hvað varðar meiriháttar blæðingu (áhættuhlutfall 0,97, CI 0,88-1,07).

Þessar athuganir í raunverulegum aðstæðum eru í samræmi við staðfestar upplýsingar um öryggi og verkun fyrir dabigatran etexílat í RE-LY rannsókninni fyrir þessa ábendingu.

Sjúklingar sem gengust undir kransæðavíkkun með stoðneti

Framsýn, slembiröðuð, opin rannsókn með blinduðum endapunkti (PROBE) (IIIb. stigs) til að meta tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati (110 mg eða 150 mg tvisvar á sólarhring) ásamt klópídógreli eða ticagrelori (P2Y12-blokki) í samanburði við þrílyfjameðferð með warfaríni (aðlagð að INR 2,0-3,0) ásamt klópídógreli eða ticagrelori og ASA var gerð hjá 2.725 sjúklingum með gáttatif sem ekki tengdist hjartalokusjúkdómum og gengust undir kransæðavíkkun með stoðneti (RE-DUAL PCI). Sjúklingum var slembiraðað til að fá tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 110 mg tvisvar á sólarhring, tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 150 mg tvisvar á sólarhring eða þrílyfjameðferð með warfaríni. Öldruðum sjúklingum utan Bandaríkjanna (≥ 80 ára fyrir öll lönd, ≥ 70 ára fyrir Japan) var slembiraðað í hópinn sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 110 mg eða í hópinn sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni. Aðal endapunkturinn var samsettur endapunktur meiriháttar blæðinga samkvæmt ISTH viðmiðum eða klínískt marktækt blæðingartilvik sem ekki var meiriháttar.

Nýgengi aðal endapunktsins var 15,4 % (151 sjúklingur) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 110 mg samanborið við 26,9 % (264 sjúklingar) hjá hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,52; 95 % CI 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ fyrir jafngildi (non-inferiority) og $P < 0,0001$ fyrir yfirburði (superiority)) og 20,2 % (154 sjúklingar) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 150 mg samanborið við 25,7 % (196 sjúklingar) hjá samsvarandi hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,72; 95 % CI 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ fyrir jafngildi og $P = 0,002$ fyrir yfirburði). Sem hluti af lýsandi greiningunum voru meiriháttar blæðingartilvik samkvæmt TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) matinu færri hjá báðum hópnum sem fengu tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati heldur en hjá hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni: 14 tilvik (1,4 %) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 110 mg samanborið við 37 tilvik (3,8 %) hjá hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,37; 95 % CI 0,20; 0,68; $P = 0,002$) og 16 tilvik (2,1 %) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 150 mg samanborið við 30 tilvik (3,9 %) hjá samsvarandi hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,51; 95 % CI 0,28; 0,93; $P = 0,03$). Báðir hóparnir sem fengu tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati höfðu lægri tíðni blæðinga innan höfuðkúpu en samsvarandi hópurnir sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni: 3 tilvik (0,3 %) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 110 mg samanborið við 10 tilvik (1,0 %) hjá hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,30; 95 % CI 0,08; 1,07, $P = 0,06$) og 1 tilvik (0,1 %) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 150 mg samanborið við 8 tilvik (1,0 %) hjá samsvarandi hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,12; 95 % CI 0,02; 0,98; $P = 0,047$). Tíðni samsettra virkniendapunkta fyrir dauðsföll, segarek (hjartadrep, heillaslag eða segarek í slagæðum) eða ófyrirséð enduræðun (revascularization) hjá hópnum tveimur sem fengu tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati var ekki síðra en hjá hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (13,7 % á móti 13,4 % talið upp í sömu röð, HR 1,04; 95 % CI: 0,84; 1,29, $P = 0,0047$ fyrir jafngildi). Enginn tölfræðilegur munur kom fram á einstökum þáttum virkniendapunkta á milli hópanna sem fengu tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati og þrílyfjameðferð með warfaríni.

Rannsóknin sýndi fram á að tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati og P2Y12-blokka dró verulega úr hættu á blæðingu samanborið við þrílyfjameðferð með warfaríni, en var ekki síðri hvað varðar samsett tilvik segareks hjá sjúklingum með gáttatif sem gengust undir kransæðavíkkun með stoðneti.

Meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE (DVT/PE meðferð)

Verkun og öryggi var rannsakað í tveimur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum rannsóknum með samhliða hópum sem voru með sama sniði (replicate studies), RE-COVER og RE-COVER II. Í þessum rannsóknum var gerður samanburður á dabigatran etexílat (150 mg tvisvar á sólarhring) og warfaríni (mark INR 2,0-3,0) hjá sjúklingum með brátt segarek í djúplægum bláæðum og/eða

lungnasegarek. Megintilgangur þessara rannsókna var að staðfesta hvort dabigatran etexílat væri ekki síðra en warfarín til að draga úr tilvikum aðalendapunkts sem fól í sér öll tilvik endurtekens segareks í djúplægum bláæðum með einkennum og/eða lungnasegareks og tengdra dauðsfalla innan 6 mánaða meðferðartímabils.

Í báðum rannsóknunum í heild, RE-COVER og RE-COVER II, var 5.153 sjúklingum slembiraðað og 5.107 fengu meðferð.

Meðferðarlengd með föstum skammti af dabigatran var 174,0 dagar án eftirlits með blóðstorknun. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á meðferð með warfaríni var miðgildi tíma innan meðferðarbils (INR 2,0 til 3,0) 60,6 %.

Rannsóknirnar sýndu að meðferð með dabigatran etexílati 150 mg tvisvar á sólarhring var ekki síðri en meðferð með warfaríni (jafngildismörk fyrir RE-COVER og RE-COVER II: 3,6 fyrir áhættumismun og 2,75 fyrir áhættuhlutfall).

Tafla 27: Greining aðal- og aukaendapunkta verkunar (bláæðasegarek felur í sér segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegarek) til loka tímabils eftir meðferðarlök í RE-COVER og RE-COVER II rannsóknunum í heild

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín
Meðhöndlaðir sjúklingar	2.553	2.554
Endurtekið bláæðasegarek og dauðsföll tengd bláæðasegareki	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarín (95 % öryggisbil)	1,09 (0,77; 1,54)	
Aukaendapunktur		
Endurtekið bláæðasegarek með einkennum og dauðsföll af hvaða orsök sem er	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % öryggisbil	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Segamyndun í djúplægum bláæðum með einkennum	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % öryggisbil	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Lungnasegarek með einkennum	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % öryggisbil	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Dauðsföll sem tengjast bláæðasegareki	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % öryggisbil	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Dauðsföll af hvaða orsök sem er	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % öryggisbil	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu DVT og PE (DVT/PE fyrirbygging)

Tvær slembaðar, tvíblindar rannsóknir með samhliða hópum voru gerðar hjá sjúklingum sem höfðu áður verið á segavarnarmeðferð. Sjúklingar sem voru teknir inn í RE-MEDY, rannsókn með samanburði við warfarín, höfðu þegar verið á meðferð í 3 til 12 mánuði og höfðu þörf fyrir frekari segavarnarmeðferð og sjúklingar sem voru teknir inn í RE-SONATE, rannsókn með samanburði við lyfleysu, höfðu þegar verið á meðferð með K-vítamínhemli í 6 til 18 mánuði.

Tilgangurinn með RE-MEDY rannsókninni var að bera öryggi og verkun dabigatran etexílat til inntöku (150 mg tvisvar sinnum á sólarhring) saman við warfarín (mark INR 2,0-3,0) í langtímameðferð og til að fyrirbyggja endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum með einkennum og/eða lungnasegarek. Alls var 2.866 sjúklingum slembiraðað og 2.856 sjúklingar fengu meðferð. Meðferðartími með dabigatran etexílati var á bilinu frá 6 til 36 mánuðir (miðgildi 534,0 dagar). Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á warfarín var miðgildi tíma á meðferðarbili (INR 2,0-3,0) 64,9 %.

RE-MEDY sýndi að meðferð með dabigatran etexílati 150 mg tvisvar á sólarhring var ekki síðri meðferð með warfaríni (jafngildismörk: 2,85 fyrir áhættuhlutfall og 2,8 fyrir áhættumismun).

Tafla 28: Greining aðal- og aukaendapunkta verkunar (bláæðasegarek felur í sér segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegarek) til loka tímabils eftir meðferðarlok í RE-MEDY rannsókninni

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín
Meðhöndlaðir sjúklingar	1.430	1.426
Endurtekið bláæðasegarek og dauðsföll tengd bláæðasegareki	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarín (95 % öryggisbil)	1,44 (0,78; 2,64)	
jafngildismörk	2,85	
Sjúklingar sem veiktust á 18 mánuðum	22	17
Uppsöfnuð áhætta eftir 18 mánuði (%)	1,7	1,4
Áhættumismunur samanborið við warfarín (%)	0,4	
95 % öryggisbil		
jafngildismörk	2,8	
Aukaendapunktur verkunar		
Endurtekið bláæðasegarek og dauðsföll af hvaða orsök sem er	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % öryggisbil	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Segamyndun í djúplægum bláæðum með einkennum	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % öryggisbil	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Lungnasegarek með einkennum	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % öryggisbil	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Dauðsföll sem tengjast segareki í bláæð	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % öryggisbil	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Dauðsföll af hvaða orsök sem er	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % öryggisbil	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Tilgangur RE-SONATE rannsóknarinnar var að meta yfirburði dabigatran etexílat sammanborið við lyfleysu til að fyrirbyggja endurtekið bláæðasegarek með einkennum og/eða lungnasegarek hjá sjúklingum sem höfðu þegar lokið 6-18 mánaða meðferð með K-vítamínhemli. Áætluð meðferð var 6 mánuðir með 150 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring án þess að nauðsyn væri á eftirliti.

RE-SONATE sýndi að dabigatran etexílat hafði yfirburði yfir lyfleysu til að fyrirbyggja endurtekin tilvik bláæðasegareks með einkennum og/eða lungnasegareks, þ.m.t. dauðsföll af óþekktum orsökum með áhættuminnkun frá 5,6 % í 0,4 % (hlutfallsleg áhættuminnkun um 92 % byggt á áhættuhlutfalli) á meðferðartímabilinu ($p < 0,0001$). Allar auka- og næmisgreiningar á aðalendapunktinum og allir aukaendapunktur sýndu yfirburði dabigatran etexílat yfir lyfleysu.

Rannsóknin fól í sér áhorfseftirfylgnirannsókn í 12 mánuði eftir að meðferð var lokið. Eftir að meðferð með rannsóknarlyfinu var hætt héldust áhrifin fram að lokum eftirfylgnitímabilsins, sem benti til þess að upphafleg áhrif á meðferð með dabigatran etexílati væru viðvarandi. Engin afturkastsáhrif komu í ljós. Í lok eftirfylgnitímabilsins var tíðni bláæðasegarekstilvika hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dabigatran etexílati 6,9 % samanborið við 10,7 % í lyfleysuhópnum (áhættuhlutfall 0,61 (95 % öryggisbil 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tafla 29: Greining aðal- og aukaendapunkta verkunar (bláæðasegarek felur í sér segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegarek) til loka tímabils eftir meðferðarlok í RE-SONATE rannsókninni.

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Lyfleysa
Meðhöndlaðir sjúklingar	681	662
Endurtekið bláæðasegarek með einkennum og tengd dauðsföll	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95 % öryggisbil)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-gildi fyrir yfirburði	< 0,0001	
Aukaendapunktur verkunar		
Endurtekið bláæðasegarek með einkennum og dauðsföll af hvaða orsök sem er	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % áhættuhlutfall	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Segamyndun í djúplægum bláæðum með einkennum	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % áhættuhlutfall	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Lungnasegarek með einkennum	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % öryggisbil	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Dauðsföll tengd bláæðasegareki	0 (0)	0 (0)
95 % öryggisbil	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Dauðsföll af óþekktum orsökum	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % öryggisbil	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Dauðsföll af hvaða orsök sem er	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % öryggisbil	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klínískar rannsóknir á fyrirbyggjandi meðferð gegn segareki hjá sjúklingum með gervihjartalokur

Í II. stigs rannsókn var skoðuð notkun dabigatran etexílat og warfaríns hjá alls 252 sjúklingum sem höfðu nýlega fengið gervihjartaloku (þ.e. í sömu sjúkrahúslegu) og hjá sjúklingum sem höfðu fengið gervihjartaloku fyrir meira en þremur mánuðum. Fleiri tilvik segareks (aðallega heilaslag og segamyndun við gervihjartaloku með eða án einkenna) og fleiri blæðingartilvik komu fram hjá þeim sem fengu dabigatran etexílat en þeim sem fengu warfarín. Hjá sjúklingum sem voru nýkomnir úr aðgerð var meiriháttar blæðing aðallega vegna blæðingar í gollurshúsi, einkum hjá sjúklingum sem byrjuðu fljótt (þ.e. á 3. degi) eftir hjartalokuskiptin á meðferð með dabigatran etexílati (sjá kafla 4.3).

Börn

Klínískar rannsóknir á forvörn gegn segum og segareki í bláæðum hjá sjúklingum eftir stórar skurðaðgerðir þar sem skipt er um liði

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Pradaxa hjá öllum undirhópum barna fyrir ábendinguna fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum hjá sjúklingum sem gengist hafa undir valfrjálsa skurðaðgerð þar sem skipt var um mjaðmarlið eða skurðaðgerð þar sem skipt var um hnélið og fyrir ábendinguna fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með NVAF (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum

DIVERSITY rannsóknin var gerð til að sýna fram á verkun og öryggi dabigatran etexílat samanborið

við hefðbundna meðferð (standard of care, SOC) við segum og segareki í bláæðum hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Rannsóknin var hönnuð sem opin, slembiröðuð rannsókn með samhlíða hópum til að meta jafngildi (non-inferiority). Sjúklingunum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort samsetningu af dabigatran etexílati sem hentaði hverjum aldurshópi (hylki, húðað kyrni eða mixtúru, lausn) (skammtar aðlagðir að aldri og þyngd) eða hefðbundna meðferð sem samanstóð af heparíni með lágan mólþunga (LMWH), K-vítamín hemlum (VKA) eða fondaparínuxi (1 sjúklingur 12 ára). Aðalendapunkturinn var samsettur endapunktur sjúklinga sem voru fullkomlega lausir við segamyndun, höfðu ekki fengið endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum eða látist vegna tilvika sem tengdust segum og segareki í bláæðum. Sjúklingar með virka heilahimnubólgu, heilabólgu og innankúpuígerð voru útilokaðir.

Alls var 267 sjúklingum slembiraðað. Af þeim fengu 176 sjúklingar meðferð með dabigatran etexílati og 90 sjúklingar fengu hefðbundna meðferð (1 slembiraðaður sjúklingur sem fékk ekki meðferð). 168 sjúklingar voru á aldrinum frá 12 ára til yngri en 18 ára, 64 sjúklingar á aldrinum frá 2 ára til yngri en 12 ára, og 35 sjúklingar voru yngri en 2 ára.

Af slembiröðuðu sjúklingunum 267 uppfyllti 81 sjúklingur (45,8 %) í dabigatran etexílat hópnum og 38 sjúklingar (42,2 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð skilyrðin fyrir samsettan aðalendapunkt (voru fullkomlega lausir við segamyndun, höfðu ekki fengið endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum eða látist vegna tilvika sem tengdust segum og segareki í bláæðum).

Samsvarandi hlutfallslegur munur sýndi fram á að meðferð með dabigatran etexílati var jafngild (non-inferiority) hefðbundinni meðferð. Almennt komu samkvæmar niðurstöður einnig fram hjá undirhópum: enginn marktækur munur var á áhrifum meðferðarinnar hjá undirhópum sem flokkaðir voru eftir aldri, kyni, landsvæði og tilvist tiltekinna áhættuþátta. Í aldursflokkum þremur var hlutfall sjúklinga sem náðu aðalendapunkti verkunar í hópnum sem fengu meðferð með dabigatran etexílati og hefðbundna meðferð, talið upp í sömu röð, 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) hjá sjúklingum frá fæðingu til < 2 ára, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) hjá sjúklingum á aldrinum 2 til < 12 ára og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) hjá sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára.

Tilkynnt var um meiriháttar blæðingar hjá 4 sjúklingum (2,3 %) í dabigatran etexílat hópnum og 2 sjúklingum (2,2 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á tímanum fram að fyrstu meiriháttar blæðingunni. Þrjátíu og átta sjúklingar (21,6 %) í dabigatran etexílat arminum og 22 sjúklingar (24,4 %) í arminum sem fékk hefðbundna meðferð höfðu fengið blæðingartilvik, sem flest voru flokkuð sem minniháttar. Tilkynnt var um samsetta endapunktinn meiriháttar blæðingartilvik eða klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar (meðan á meðferð stóð) hjá 6 sjúklingum (3,4 %) í dabigatran etexílat hópnum og 3 sjúklingum (3,3 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Opin, einarma, fjölsetra, III. stigs framskyggn þýðisrannsókn á öryggi (1160.108) var framkvæmd til að meta öryggi dabigatran etexilats til að koma í veg fyrir endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Sjúklingar sem þörfuðust frekari blóðþynningar vegna tilvistar klíníks áhættuþátta eftir að hafa lokið upphafsmeðferð vegna staðfests bláæðasegareks (í að minnsta kosti 3 mánuði) eða eftir að hafa lokið DIVERSITY rannsókninni, máttu taka þátt í rannsókninni. Hæfir sjúklingar fengu skammta af dabigatran etexílat samsetningu sem hentaði hverjum aldurshópi og var aðlöguð að aldri og þyngd (hylki, húðað kyrni eða mixtúru, lausn), þar til klíníski áhættuþátturinn gekk til baka eða í að hámarki 12 mánuði. Aðalendapunktur rannsóknarinnar voru endurkoma sega og segareks í bláæðum, meiriháttar og minniháttar blæðingartilvik og dánartíðni (í heildina og tengd tilvikum segamyndunar eða segareks) eftir 6 og 12 mánuði. Tilvikin voru metin af sjálfstæðri blindaðri dómnefnd.

Alls tóku 214 sjúklingar þátt í rannsókninni; þeirra á meðal voru 162 sjúklingar í aldurshópi 1 (frá 12 ára fram að 18 ára aldri), 43 sjúklingar í aldurshópi 2 (frá 2 ára til fram að 12 ára aldri) og 9 sjúklingar í aldurshópi 3 (frá fæðingu fram að 2 ára aldri). Á meðferðartímabilinu fengu 3 sjúklingar (1,4 %) staðfest endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum á fyrstu 12 mánuðunum eftir upphaf meðferðar. Tilkynnt var um staðfest blæðingartilvik á meðferðartímabilinu hjá 48 sjúklingum (22,5 %) á fyrstu 12 mánuðunum. Flest blæðingartilvikin voru minniháttar. Hjá 3 sjúklingum (1,4 %) varð staðfest meiriháttar blæðingartilvik á fyrstu 12 mánuðunum. Hjá 3 sjúklingum (1,4 %) var tilkynnt um staðfesta klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar á fyrstu 12 mánuðunum. Engin dauðsföll áttu sér stað á meðferðartímabilinu. Á meðferðartímabilinu fengu 3 sjúklingar (1,4 %) blásegafótamein (post-thrombotic syndrome, PTS) eða versnun blásegafótameins á fyrstu 12 mánuðunum.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku umbrotnar dabigatran etexílat hratt og að fullu yfir í dabigatran, sem er virka formið í plasma. Klofnun forlyfsins dabigatran etexílat fyrir tilstilli esterasahvataðs vatnsrofs yfir í virkan þátt dabigatrans er meginumbrotsleiðin. Nýting (absolute bioavailability) dabigatrans eftir inntöku Pradaxa var u.þ.b. 6,5 %.

Eftir að Pradaxa er gefið heilbrigðum sjálfbóðaliðum til inntöku, einkennast lyfjahvörf dabigatrans í plasma af hraðri aukningu á plasmabéttni og C_{max} næst 0,5 til 2,0 klukkustundum eftir gjöf.

Frásög

Rannsókn sem gerð var til að meta frásög dabigatran etexílat eftir skurðaðgerð, 1-3 klukkustundum eftir aðgerð, sýndi tiltölulega hægt frásög í samanburði við frásög hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum með línulegu samhengi plasmabéttni yfir tíma án hárrar hámarksplasmabéttni. Hámarksplasmabéttni næst 6 klukkustundum eftir gjöf eftir skurðaðgerð vegna samverkandi þátta óháðra lyfinu svo sem deyfingar, meltingarfæralömunar og áhrifa skurðaðgerðar. Áframhaldandi rannsókn sýndi fram á að hægt eða seinkað frásög er yfirleitt aðeins til staðar á aðgerðardegi. Frásög dabigatrans er hratt og hámarksplasmabéttni næst 2 klukkustundum eftir gjöf lyfsins dagana eftir aðgerð.

Matur hefur ekki áhrif á aðgengi dabigatran etexílat en seinkar hámarksplasmabéttni um 2 klukkustundir.

C_{max} og AUC voru skammtaháð.

Aðgengi við inntöku getur verið aukið um 75 % eftir stakan skammt og 37 % við jafnvægi borið saman við viðmiðunarlyfjaformið hylki þegar kornin eru tekin án HPMC (hýdroxýprópylmetýlsellulósa) hylkisskeljarinnar. Þess vegna skal alltaf gæta þess að HPMC hylkin séu heil við klíniska notkun til að forðast ótilætlað aukið aðgengi dabigatran etexílat (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Fram kom að binding dabigatrans við plasmaprótein hjá mönnum er lítil (34-35 %) og óháð þéttni. Dreifingarrúmmál dabigatrans 60-70 l var meira en heildarvatnsrúmmál líkamans sem bendir til miðlungsmikillar dreifingar dabigatrans í vefi.

Umbrot

Umbrot og útskilnaður dabigatrans voru rannsökuð eftir gjöf staks geislamerks skammts af dabigatrani í bláæð hjá heilbrigðum karlkyns sjálfbóðaliðum. Eftir gjöf í bláæð skildist geislavirkni dabigatrans aðallega út í þvagi (85 %). Útskilnaður í saur var 6 % af gefnum skammti. Af heildargeislavirkninni höfðu á bilinu 88-94 % af gefnum skammti skilað sér 168 klukkustundum eftir gjöf skammtsins.

Dabigatran tengist og myndar lyfjafræðilega virk acýlgglúkúróníð. Fjórir stöðuísómerar, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acýlgglúkúróníð fyrirfinnast, hver þeirra er innan við 10 % af heildarmagni dabigatrans í plasma. Örlítið af öðrum umbrotsefnum voru aðeins greinanleg með mjög næmum greiningaraðferðum. Dabigatran útskilst aðallega á óbreyttu formi í þvagi, á hraða sem er u.þ.b. 100 ml/mín. sem samsvarar hraða gauklasíunar.

Brotthvarf

Plasmabéttni dabigatrans minnkar samkvæmt tveggja fasa ferli með lokahelmingunartíma að meðaltali 11 klst. hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum. Eftir endurtekna skammta sást 12-14 klst. lokahelmingunartími. Helmingunartíminn var óháður skammti. Helmingunartími er lengdur ef nýrnastarfsemi er skert eins og sést í töflu 30.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í I. stigs rannsókn var útsetning (AUC) fyrir dabigatrani eftir inntöku dabigatran etexilats u.þ.b. 2,7-falt hærri hjá fullorðnum sjálfboðaliðum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun á bilinu 30-50 ml/mín.) en hjá þeim sem ekki voru með skerta nýrnastarfsemi.

Hjá litlum hópi fullorðinna sjálfboðaliða með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 10-30 ml/mín.), var útsetning (AUC) fyrir dabigatrani u.þ.b. 6 sinnum meiri og helmingunartíminn u.þ.b. 2 sinnum lengri en kom fram hjá hópi sem ekki var með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Tafla 30: Helmingunartími heildar-dabigatrans hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjálfboðaliðum með skerta nýrnastarfsemi.

Gaukulsíunarhraði (CrCL,) [ml/mín.]	gMeðal (gCV %; bil) helmingunartími [klst.]
> 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)

Að auki var útsetning fyrir dabigatrani (við lág- og hágildi) metin í framsýnni, opinni, slembiraðaðri rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum, sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi (skilgreint sem kreatínínúthreinsun [CrCl] 15-30 ml/mín.) og fengu 75 mg af dabigatran etexilati tvisvar á sólarhring.

Þessi meðferðaráætlun leiddi til þess að margfeldismeðaltal lágstyrks dabigatrans var 155 ng/ml (gCV sem nam 76,9 %) samkvæmt mælingu rétt fyrir gjöf næsta skammts og margfeldismeðaltal hástyrks var 202 ng/ml (gCV sem nam 70,6 %) samkvæmt mælingu tveimur klst. eftir gjöf síðasta skammts.

Úthreinsun dabigatrans með blóðskilun var rannsökuð hjá 7 fullorðnum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD), án gáttatífs. Skilun var gerð með 700 ml/mín. flæðishraða skilunarvökvans, tímalengdin var fjórar klukkustundir og hraði blóðflæðis var ýmist 200 ml/mín. eða 350-390 ml/mín. Þetta leiddi til þess að 50 % til 60 % af þéttni dabigatrans var fjarlægð, talið í sömu röð. Magn efnis sem hreinsast út með skilun er í réttu hlutfalli við hraða blóðflæðis upp að blóðflæðihraðanum 300 ml/mín. Seguvarnandi verkun dabigatrans minnkaði með minnkandi plasmabéttni og sambandið milli lyfjavarfa og lyfhrifa breyttist ekki við blóðskilunina.

Miðgildi kreatínín úthreinsunar í RE-LY rannsókninni var 68,4 ml/mín. Næstum því helmingur (45,8 %) sjúklinganna í RE-LY rannsókninni var með kreatínín úthreinsun > 50 -< 80 ml/mín. Sjúklingar með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun milli 30 og 50 ml/mín.) voru að meðaltali með 2,29-falt hærri þéttni dabigatrans í plasma fyrir lyfjagjöf, og 1,81-falt hærri þéttni dabigatrans í plasma eftir lyfjagjöf, þegar þeir voru bornir saman við sjúklinga sem ekki höfðu skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 80 ml/mín.).

Miðgildi kreatínínúthreinsunar í RE-COVER rannsókninni var 100,3 ml/mín. 21,7 % sjúklinganna voru með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 50 < 80 ml/mín.) og 4,5 % sjúklinganna voru með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun á milli 30 og 50 ml/mín.). Sjúklingarnir sem voru með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi voru að meðaltali með 1,7-falt og 3,4-falt hærri plasmabéttni við jafnvægi fyrir skammt samanborið við sjúklinga sem voru með kreatínínúthreinsun > 80 ml/mín., talið upp í sömu röð. Í RE-COVER II voru gildi svipuð með tilliti til kreatínínúthreinsunar.

Miðgildi kreatínínúthreinsunar í RE-MEDY og RE-SONATE rannsóknunum var 99,0 ml/mín. og 99,7 ml/mín., talið upp í sömu röð. Hjá 22,9 % og 22,5 % sjúklinganna var kreatínínúthreinsun > 50-< 80 ml/mín., og 4,1 % og 4,8 % voru með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 50 ml/mín. í

RE-MEDY og RE-SONATE rannsóknunum.

Aldraðir sjúklingar

Sértækar I. stigs rannsóknir á lyfjahvörfum hjá öldruðum sýndu 40 til 60 % aukningu á AUC og meira en 25 % aukningu á C_{max} í samanburði við unga einstaklinga.

Áhrif aldurs á útsetningu fyrir dabigatrani voru staðfest í RE-LY rannsókninni með u.þ.b. 31 % hærri lágstyrk hjá þátttakendum ≥ 75 ára og u.þ.b. 22 % lægri lágstyrk hjá þátttakendum < 65 ára borið saman við þátttakendur milli 65 og 75 ára (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Engar breytingar á útsetningu fyrir dabigatrani komu fram hjá 12 fullorðnum einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (Child Pugh B) í samanburði við 12 einstaklinga í samanburðarhópi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Líkamsþyngd

Lágstyrkur dabigatrans var u.þ.b. 20 % lægri hjá fullorðnum sjúklingum með líkamsþyngd > 100 kg borið saman við 50-100 kg. Meirihluti (80,8 %) þátttakenda var í flokknum ≥ 50 kg og < 100 kg þar sem enginn skýr munur kom fram (sjá kafla 4.2 og 4.4). Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um fullorðna sjúklinga < 50 kg.

Kyn

Útsetning fyrir virka efninu í grundvallarrannsóknum á forvörn gegn bláæðasegareki var um 40 % til 50 % meiri hjá konum og er ekki mælt með breyttum skömmtum. Kvenkyns sjúklingar með gáttatíf voru að meðaltali með 30 % hærri lágstyrk og þétni eftir lyfjagjöf. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur

Enginn klínískt mikilvægur munur vegna kynþáttar kom fram milli sjúklinga af hvítum, afrískum-amerískum, spænskum, japönskum eða kínverskum kynþætti hvað varðar lyfjahvörf og lyfhrif dabigatrans.

Börn

Gjöf dabigatran etexíls til inntöku samkvæmt reikniritinu fyrir skömmtun samkvæmt aðferðarlýsingu leiddi til útsetningar sem var innan þeirra marka sem kom fram hjá fullorðnum með djúpbláæðastorku / lungnarek. Byggt á samsettri greiningu á upplýsingum um lyfjahvörf úr rannsóknunum DIVERSITY og 1160.108 reyndist margfeldismeðal fyrir lággildi útsetningar vera 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml og 99,1 ng/ml hjá 0 til < 2 ára, 2 til < 12 ára og 12 til < 18 ára hjá börnum með sega og segarek í bláæðum, talið upp í sömu röð.

Milliverkanir á lyfjahvörf

In vitro rannsóknir á milliverkunum sýndu hvorki hömlun né örvun á aðalísóensímum cýtokróms P450. Þetta hefur verið staðfest með *in vivo* rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem sýndu engar milliverkanir milli þessarar meðferðar og eftirfarandi virkra efna: atorvastatíns (CYP3A4), dígoxíns (P-glýkóprótein flutningsmilliverkun) og díklófenaks (CYP2C9).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Áhrif sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta byggðust á ýktum áhrifum lyfhrifa dabigatrans.

Áhrif á frjósemi kvendýra komu í ljós sem fækkun hreiðrana og aukningu á missi fyrir hreiðrun við 70 mg/kg skammt (5-föld útsetning í plasma sjúklinga). Við skammta sem höfðu eiturverkanir á

móður (5 til 10-föld útsetning í plasma sjúklinga) sást minnkun á líkamsþyngd fósturs og lífslíkum ásamt aukningu á fósturgöllum í rottum og kaninum. Í rannsóknum fyrir og eftir fæðingu sást aukning á tíðni fósturláta við skammta sem höfðu eituráhrif á móður (skammtur sem samsvarar fjórfaldri útsetningu í plasma sjúklinga).

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum sem gerð var á Han Wistar rottum voru blæðingartilvik tengd dánartíðni við svipaða útsetningu og þegar blæðingar sáust hjá fullorðnum dýrum. Bæði hjá fullorðnum og ungum rottum er dánartíðni talin tengjast ýktum lyfjafræðilegum áhrifum dabigatrans í tengslum við beitingu vélræns afls við skömmtnun og meðhöndlun. Gögn úr rannsóknum á eiturverkunum hjá ungum bentu hvorki til aukins næmis fyrir eiturverkunum né til eiturverkana sem voru sértækar fyrir ung dýr.

Í ævilöngum eiturefnafræðilegum rannsóknum á rottum og músum hafa ekki komið fram nein merki um æxlismyndandi áhrif af völdum dabigatrans upp að hámarksskömmtnum sem nema 200 mg/kg.

Dabigatran, virki hluti dabigatran etexílat mesílat, er þrávirkt í umhverfinu.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Tartarsýra
Akasía
Hýprómellósi
Dímetikón 350
Talkúm
Hýdroxýprópýlsellulósi

Skel hylkis

Karragenan
Kalíumklóríð
Títantvíoxíð
Indígótín
Hýprómellósi

Svart prentblek

Shellak
Svart járnnoxíð
Kalíumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Þynnupakkning og glas

3 ár

Eftir að glasið er opnað skal nota lyfið innan 4 mánaða.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnupakkning

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Glas

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rifgataðar stakskammta álþynnur með 10×1 hörðu hylki. Hver askja inniheldur 10, 30 eða 60 hörð hylki.

Fjölþakking sem inniheldur 3 þakkingar af 60×1 hörðu hylki (180 hörð hylki). Hver stök þakking fjölþakkingarinnar inniheldur 6 rifgataðar stakskammta álþynnur með 10×1 hörðum hylki.

Fjölþakking sem inniheldur 2 þakkingar af 50×1 hörðu hylki (100 hörð hylki). Hver stök þakking fjölþakkingarinnar inniheldur 5 rifgataðar stakskammta álþynnur með 10×1 hörðum hylki.

Rifgataðar hvítar stakskammta álþynnur með 10×1 hörðu hylki. Hver askja inniheldur 60 hörð hylki.

Pólýprópýlenglas með skruftappa sem inniheldur 60 hörð hylki.

Ekki er víst að allar þakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja á eftirfarandi leiðbeiningum þegar Pradaxa hylkin eru tekin úr þynnupakkningunni:

- Rífa á hverja staka þynnu af þynnuspjaldinu eftir rifgatalínunni.
- Fletta á álþynnunni aftan af spjaldinu og þá er hægt að fjarlægja hylkið.
- Ekki má þrýsta hörðu hylkjunum í gegnum álþynnuna á þynnupakkningunni.
- Ekki fletta álþynnunni af fyrir en nota á hart hylki.

Fylgja á eftirfarandi leiðbeiningum þegar hörð hylki eru tekin úr glasinu:

- Þrýstið á lokið og snúið til að opna.
- Eftir að hylkið hefur verið tekið úr glasinu á að setja lokið strax aftur á glasið og loka því vel.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/014

EU/1/08/442/015
EU/1/08/442/018

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. mars 2008

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 08. janúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Pradaxa 150 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hylki með ljósbláu, ógegnsæju loki og hvítum, ógegnsæjum botni af stærð 0 (u.þ.b. 22 × 8 mm), fyllt með gulleitum kornum. Lokið er merkt með vörumerki Boehringer Ingelheim fyrirtækisins, botninn með „R150“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum (non-valvular atrial fibrillation, NVAf), ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, til að mynda að hafa áður fengið heillaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA); aldur ≥ 75 ára; hjartabilun (NYHA (New York Heart Association) flokkur ≥ II); sykursýki; háþrýstingur.

Meðferð hjá fullorðnum við segamyndun í djúplægum bláæðum (deep vein thrombosis (DVT)) og lungnasegareki (pulmonary embolism (PE)) og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki.

Meðferð við segum og segareki í bláæðum (VTE) og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum frá því að barnið er fært um að kyngja mjúkri fæðu fram að 18 ára aldri.

Sjá lyfjaform fyrir hvern aldurshóp í kafla 4.2.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Pradaxa hylki má nota handa fullorðnum og börnum 8 ára og eldri sem geta gleyppt hylkin í heilu lagi. Nota má Pradaxa húðuð kyrni handa börnum yngri en 12 ára strax og barnið er fært um að kyngja mjúkri fæðu.

Þegar skipt er á milli lyfjaformanna gæti þurft að breyta ávísuðum skammti. Ávísa á skammtinum sem tilgreindur er í viðeigandi skömmtunartöflu fyrir lyfjaformið byggt á þyngd og aldri barnsins.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti (SPAF)
Meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurteknu DVT og PE (DVT/PE)

Ráðlagðir skammtar af dabigatran etexílati fyrir ábendingarnar SPAF, DVT og PE eru sýndar í

töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar fyrir SPAF, DVT og PE

	Ráðlagður skammtur
Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti (SPAF)	300 mg af dabigatran etexílati, tekin sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring
Meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurteknu DVT og PE (DVT/PE)	300 mg af dabigatran etexílati, tekin sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring eftir meðferð með stungulyfi til segavarnar í að minnsta kosti 5 daga.
<u>Ráðlögð skammtaminnkun</u>	
Sjúklingar ≥ 80 ára	sólarhringsskammtur sem er 220 mg af dabigatran etexílati, tekin sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl	
<u>Skammtaminnkun til íhugunar</u>	
Sjúklingar á aldrinum 75-80 ára	velja skal sólarhringsskammt af dabigatran etexílati 300 mg eða 220 mg á grundvelli einstaklingsbundins mats á segareks- og blæðingarhættu
Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL 30-50 ml/mín.)	
Sjúklingar með magabólgu, vélindabólgu eða vélindabakflæði	
Aðrar sjúklingar sem eru í aukinni blæðingarhættu	

Ráðleggingar um notkun dabigatran etexílat 220 mg, tekið sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring við DVT/PE eru byggðar á greiningum á lyfjahvörfum og lyfhrifum og hafa ekki verið rannsakaðar við klínískar aðstæður. Sjá nánar hér fyrir neðan og kafla 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2.

Gefa á sjúklingum fyrirmæli um, að ef upp kemur óþol gegn dabigatran etexílati, að ráðfæra sig strax við meðferðarlækninn til að skipta yfir í aðra viðunandi meðferðarmöguleika til fyrirbyggjandi á heilaslagi og segareki í slagæðum tengt gáttatífi eða við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki.

Mat á nýrnastarfsemi áður og meðan á meðferð með dabigatran etexílati stendur

Hjá öllum sjúklingum og sérstaklega hjá öldruðum (> 75 ára), þar sem skert nýrnastarfsemi getur verið algeng hjá þessum aldurshópi:

- Meta skal nýrnastarfsemi með því að reikna út kreatínínúthreinsun (CrCL) áður en meðferð með dabigatran etexílati hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).
- Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst meðan á meðferð stendur (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja).

Aukin skilyrði hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum sem eru eldri en 75 ára:

- Meta skal nýrnastarfsemi að minnsta kosti einu sinni á ári, eða oftar eftir þörfum, við ákveðnar klínískar aðstæður meðan á meðferð með dabigatran etexílati stendur þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja).

Aðferðin sem nota skal til að áætla nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín.) er Cockcroft-Gault aðferðin.

Notkunartími

Notkunartími dabigatran etexílat 220 mg við ábendingunum SPAF, DVT og PE kemur fram í töflu 2.

Tafla 2: Notkunartími við SPAF og DVT/PE

Ábending	Notkunartími
SPAF	Meðferð skal haldið áfram til lengri tíma.
DVT/PE	Meðferðartíma á að ákveða einstaklingsbundið að undangengnu vandlegu mati á ávinningi af meðferð gegn blæðingarhættu (sjá kafla 4.4). Stuttur meðferðartími (að minnsta kosti 3 mánuðir) á að grundvallast af tímabundnum áhættuþáttum (t.d. nýlegri skurðaðgerð, áverka eða rúmlegu/skertri hreyfigetu) og lengri meðferðartími á að grundvallast af viðvarandi áhættuþáttum eða segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki af óþekktum orsökum.

Gleymdur skammtur

Skammt af dabigatran etexílati sem gleymst hefur má taka allt að 6 klst. áður en áætlað er að taka næsta skammt. Sleppa á gleymdum skammti ef innan við 6 klst. eru að næsta áætlaða skammti.

Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir einstaka gleymda skammta.

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Ekki skal hætta meðferð með dabigatran etexílati án ráðgjafar læknis. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samband við lækinn ef þeir fá einkenni frá meltingarfærum eins og meltingartruflanir (sjá kafla 4.8).

Skipt um meðferð

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

Mælt er með því að bíða í 12 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr dabigatran etexílati yfir í segavarnarlyf til inndælingar (sjá kafla 4.5).

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á dabigatran etexílati 0-2 klst. áður en kominn er tími fyrir næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í bláæð) (sjá kafla 4.5).

Úr dabigatran etexílat meðferð í K-vítamínhemla (VKA):

Upphafstími K-vítamínhemils (VKA) skal aðlagður miðað við kreatínín úthreinsun (CrCL) á eftirfarandi hátt:

- CrCL $\geq$ 50 ml/mín., byrja skal notkun VKA 3 sólarhringum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat
- CrCL $\geq$ 30- < 50 ml/mín., byrja skal notkun VKA 2 sólarhringum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat

Vegna þess að dabigatran etexílat getur haft áhrif á INR (International Normalized Ratio) mun INR endurspegla betur verkun VKA eftir að meðferð með dabigatran etexílati hefur verið hætt í að minnsta kosti tvo daga. Þangað til skal túlka INR gildi með varúð.

Úr K-vítamínhemlum (VKA) í dabigatran etexílat meðferð:

Hætta skal meðferð með K-vítamínhemlinum. Gefa má dabigatran etexílat um leið og INR er < 2,0.

Rafvending (SPAF)

Sjúklingar mega nota dabigatran etexílat meðan á rafvendingu stendur.

Brennsluaðgerð með hjartapræðingu (catheter ablation) vegna gáttatífs (SPAF)

Framkvæma má brennsluaðgerð með hjartapræðingu hjá sjúklingum sem fá meðferð með dabigatran etexílati 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Ekki þarf að gera hlé á meðferð með dabigatran etexílati (sjá kafla 5.1).

Kransæðavíkkun (percutaneous coronary intervention) með stoðneti (SPAF)

Meðhöndla má sjúklinga með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation), sem gangast undir kransæðavíkkun með stoðneti, með dabigatran etexílati samhliða blóðflöguhemjandi lyfjum eftir að blæðing hefur verið stöðvuð (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Hvað varðar skammtaaðlögun fyrir þennan hóp, sjá töflu 1 hér að ofan.

Sjúklingar í blæðingarhættu

Fylgjast skal náið með (einkennum blæðinga eða blóðleysis) sjúklingum í aukinni blæðingarhættu (sjá kafla 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2). Læknirinn getur ákveðið skammtaaðlögun einstaklingsbundið eftir mat á hugsanlegum ávinningi og áhættu (sjá töflu 1 hér að ofan). Storkupróf (sjá kafla 4.4) getur hjálpað til við að finna sjúklinga í aukinni blæðingarhættu vegna of mikillar útsetningar fyrir dabigatrani. Þegar of mikil útsetning fyrir dabigatrani kemur í ljós hjá sjúklingum í aukinni blæðingarhættu er mælt með því að nota minnkaðan 220 mg skammt sem er tekinn sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring. Þegar klínískt mikilvæg blæðing á sér stað skal gera hlé á meðferð.

Hjá sjúklingum með magabólgu, vélindabólgu eða vélindabakflæði má íhuga skammtaminnkun vegna aukinnar hættu á meiriháttar blæðingu í meltingarvegi (sjá töflu 1 hér að ofan og kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Meðferð með dabigatran etexílati hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín.) er frábending (sjá kafla 4.3).

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 50- ≤ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-50 ml/mín.) er ráðlagður skammtur af dabigatran etexílati einnig 300 mg, tekinn sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring. Hinsvegar, hjá sjúklingum í mikilli blæðingarhættu, skal íhuga minnkun dabigatran etexílat skammta í 220 mg, sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 5.2). Náið klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Samhliða notkun dabigatran etexílat með vægum til í meðallagi öflugum P-glykóprótein (P-gp) hemlum, t.d. amíódaróni, kínidíni eða verapamíli

Ekki er þörf á aðlögun skammta við samhliða notkun með amíódaróni eða kínidíni (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Skammtaminnkun er ráðlögð hjá sjúklingum sem fá samhliða verapamíl (sjá töflu 1 hér að ofan og kafla 4.4 og 4.5). Í slíkum tilvikum á að taka dabigatran etexílat og verapamíl á sama tíma.

Líkamsþyngd

Ekki er þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2) en mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti hjá sjúklingum með líkamsþyngd < 50 kg (sjá kafla 4.4).

Kyn

Ekki er þörf á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun dabigatran etexílat á ekki við hjá börnum við ábendingunni fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum.

Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum

Við meðferð við segum og segareki í bláæðum hjá börnum skal hefja meðferð í kjölfar meðferðar með segavarnarlyfi til inndælingar í að minnsta kosti 5 daga. Til að koma í veg fyrir endurtekna sega og segarek í bláæðum skal hefja meðferð í kjölfar fyrri meðferðar.

Dabigatran etexílat hylki á að taka tvisvar á dag, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi, á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi. Bilið á milli skömmtunar þarf að vera eins nálægt 12 klukkustundum og mögulegt er.

Ráðlagður skammtur af dabigatran etexílat hylkjum byggist á þyngd og aldri sjúklingsins eins og sýnt er í töflu 3. Skammtinn skal aðlaga eftir þyngd og aldri þegar líður á meðferðina.

Ekki er hægt að veita ráðleggingar um skömmtun fyrir samsetningar þyngdar og aldurs sem ekki eru tilgreindar í skammtatöflunni.

Tafla 3: Stakir skammtar og heildardagskammtar af dabigatran etexílati í milligrömmum (mg) miðað við þyngd í kílógrömmum (kg) og aldur sjúklinga í árum

Samsetning þyngdar / aldurs		Stakur skammtur í mg	Heildardagskammtur í mg
Þyngd í kg	Aldur í árum		
11 til < 13	8 til < 9	75	150
13 til < 16	8 til < 11	110	220
16 til < 21	8 til < 14	110	220
21 til < 26	8 til < 16	150	300
26 til < 31	8 til < 18	150	300
31 til < 41	8 til < 18	185	370
41 til < 51	8 til < 18	220	440
51 til < 61	8 til < 18	260	520
61 til < 71	8 til < 18	300	600
71 til < 81	8 til < 18	300	600
> 81	10 til < 18	300	600

Stakir skammtar sem krefjast samsetninga með fleiri en einu hylki:

300 mg: tvö 150 mg hylki eða
fjögur 75 mg hylki
260 mg: eitt 110 mg og eitt 150 mg hylki eða
eitt 110 mg og tvö 75 mg hylki
220 mg: tvö 110 mg hylki
185 mg: eitt 75 mg og eitt 110 mg hylki
150 mg: eitt 150 mg hylki eða
tvö 75 mg hylki

Mat á nýrnastarfsemi áður og meðan á meðferð stendur

Áður en meðferð er hafin skal reikna út áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) með Schwartz-formúlunni (aðferð sem notuð er til að meta kreatínín skal staðfest af rannsóknarstofu á hverjum stað).

Meðferð með dabigatran etexílati hjá börnum með $eGFR < 50 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ er frábending (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með $eGFR \geq 50 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$ skulu fá meðferð með skammti samkvæmt töflu 3.

Meta skal nýrnastarfsemi við ákveðnar klínískar aðstæður meðan á meðferðinni stendur þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort, við samhliða notkun ákveðinna lyfja o.s.frv.).

Notkunartími

Meðferðartíma á að ákveða einstaklingsbundið byggt á mati á ávinningi og áhættu.

Gleymdur skammtur

Skammt af dabigatran etexílati sem hefur gleymst má taka allt að 6 klst. áður en áætlað er að taka næsta skammt. Sleppa á gleymdum skammti ef innan við 6 klst. eru að næsta áætlaða skammti. Aldrei má tvöfalda skammt til að bæta upp einstaka skammta sem gleymst hafa.

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Ekki skal hætta meðferð með dabigatran etexílati án ráðgjafar læknis. Ráðleggja skal sjúklingum eða umönnunaraðilum að hafa samband við lækinn ef sjúklingurinn fær einkenni frá meltingarfærum eins og meltingartruflanir (sjá kafla 4.8).

Skipt um meðferð

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

Mælt er með því að bíða í 12 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr dabigatran etexílati yfir í segavarnarlyf til inndælingar (sjá kafla 4.5).

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á dabigatran etexílati 0-2 klst. áður en kominn er tími fyrir næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í bláæð) (sjá kafla 4.5).

Úr dabigatran etexílat meðferð í K-vítamínhemla (VKA):

Sjúklingar skulu byrja notkun K-vítamínhemla 3 dögum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat.

Vegna þess að dabigatran etexílat getur haft áhrif á INR (international normalized ratio) mun INR endurspeglar betur verkun K-vítamínhemla eftir að meðferð með dabigatran etexílat hefur verið hætt í að minnsta kosti tvo daga. Þangað til skal túlka INR gildi með varúð.

Úr K-vítamínhemlum (VKA) í dabigatran etexílat meðferð:

Hætta skal meðferð með K-vítamínhemlinum. Gefa má dabigatran etexílat um leið og INR er $< 2,0$.

Lyfjagjöf

Lyfið er til inntöku.

Hylkin má taka með eða án matar. Hylkin á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni, til að auðvelda flutning lyfsins niður í maga.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að opna ekki hylkið vegna þess að það getur aukið hættuna á blæðingu (sjá kafla 5.2 og 6.6).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun $< 30 \text{ ml/mín.}$) hjá fullorðnum sjúklingum

- eGFR < 50 ml/mín./1,73 m² hjá börnum
- Virk blæðing af klínískri þýðingu.
- Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiriháttar blæðingu. Þetta getur falið í sér núverandi eða nýlega sáramyndun í meltingarvegi, illkynja æxli með mikla blæðingarhættu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega skurðaðgerð á heila, mænu eða augum, nýlega blæðingu innan höfuðkúpu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá, æðamissmíð, æðagúlpa eða meiri háttar afbrigðileika æða í mænu eða heila
- Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. óþáttuðu heparíni (UFH), heparíni með lágan mólþunga (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarin, rivaroxaban, apixaban o.s.frv.) nema undir sérstökum kringumstæðum. Þær eru þegar verið er að skipta um segavarnarlyfjameðferð (sjá kafla 4.2), þegar óþáttað heparín er gefið í skömmtum sem eru nauðsynlegir til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar óþáttað heparín er gefið við brennsluaðgerð með hjartaþræðingu (catheter ablation) vegna gáttatífs (sjá kafla 4.5)
- Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómur sem er líklegt að hafi áhrif á lifun.
- Samhliða altæk (systemic) meðferð með eftirfarandi öflugum P-gp hemlum: ketókónazóli, cyklosporini, itrakónazóli, dronedaroni og föstum samsettum skammti af glecaprevíri/pibrentasvíri (sjá kafla 4.5)
- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar (sjá kafla 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Nota á dabigatran etexílat með varúð við aðstæður þar sem aukin hættu er á blæðingu eða samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á blóðstorknun með því að hindra samloðun blóðflagna. Blæðing getur orðið hvar sem er meðan á meðferð stendur. Verði óútskýranleg lækkun á gildum blóðrauða og/eða blóðkornaskilum eða blóðþrýstingi á að leita að blæðingarstað.

Við lífshættulega blæðingu eða blæðingu sem ekki næst stjórn á hjá fullorðnum sjúklingum, þegar þörf er á hröðum viðsnúningi á segavarnandi áhrifum dabigatrans er sértæka viðsnúningslyfið idarucizumab fáanlegt. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægt dabigatran. Ferskt heilblóð eða ferskt frosið plasma, storkuþáttaþykknir (virkjuð eða ekki virkjuð), raðbrigða storkuþáttur VIIa eða blóðflöguþykknir eru aðrir mögulegir valkostir hjá fullorðnum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.9).

Í klínískum rannsóknum tengdist dabigatran etexílat hærri tíðni meiriháttar blæðingar í meltingarvegi. Aukin tíðni sást hjá öldruðum (≥ 75 ára) við gjöf á 150 mg tvisvar á sólarhring. Frekari áhættuþættir (sjá einnig töflu 4) eru samhliða notkun lyfja sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógreis og asetýlsalicýlsýru eða bólgueyðandi gigtarlyfja og jafnframt ef til staðar er vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði.

Áhættuþættir

Í töflu 4 er samantekt á þáttum sem geta aukið blæðingarhættu.

Tafla 4: Þættir sem geta aukið blæðingarhættu.

	Áhættuþáttur
Lyfhrifa- og lyfjahvarfafræðilegir þættir	Aldur ≥ 75 ára
Þættir sem auka þéttni dabigatrans í plasma	<u>Meiriháttar:</u> • Miðlungsskert nýrnastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum (30-50 ml/mín. CrCL) • Öflugir P-gp hemlar (sjá kafla 4.3 og 4.5) • Samhliða notkun með vægum til í meðallagi öflugum P-gp hemlum (t.d. amíóðaróni, verapamíli, kínidíni og ticagrelori, sjá kafla 4.5) <u>Minniháttar:</u> • Lág líkamsþyngd (< 50 kg) hjá fullorðnum sjúklingum
Milliverkanir vegna lyfhrifa (sjá kafla 4.5)	• Asetýlsalicýlsýra og önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógrei • Bólguþæðandi gígatrylf (NSAID) • SSRI eða SNRI lyf • Önnur lyf sem geta truflað blóðstorknun
Sjúkdómar / aðgerðir sem fylgir sérstaklega mikil blæðingarhætta	• Meðfæddar eða áunnar truflanir á storknun • Blóðflagnafæð eða starfrænar gallar á blóðflögum • Nýleg taka vefjasýnis, meiriháttar áverki • Hjartaþélsbólga af völdum baktería • Vélinðabólga, magabólga eða vélinðabakflæði

Takmörkuð gögn eru fyrirbyggjandi um fullorðna sjúklinga < 50 kg (sjá kafla 5.2).

Samtímis notkun dabigatran etexíls og P-gp hemla hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum en getur aukið hættuna á blæðingu (sjá kafla 4.5).

Varúðarreglur og viðbrögð við blæðingarhættu

Hvað varðar viðbrögð við fylgikvillum blæðinga, sjá einnig kafla 4.9.

Mat á ávinningi og áhættu

Ef fram koma sár, sjúkdómsástand, aðgerðir og/eða lyfjameðferð (eins og bólguþæðandi gígatrylf (NSAID), blóðflöguhemjandi lyf, SSRI og SNRI lyf, sjá kafla 4.5) sem marktækt eykur hættuna á meiriháttar blæðingu þarf vandlega að meta ávinning á móti áhættu. Einungis á að gefa dabigatran etexílat ef ávinningurinn er meiri en blæðingarhættan.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn með áhættuþætti, þar með talið sjúklinga með virka heilahimnubólgu, heilabólgu og innankúpuígerð (sjá kafla 5.1). Hjá þessum sjúklingum á einungis að gefa dabigatran etexílat ef væntanlegur ávinningur er meiri en blæðingarhættan.

Nákvæmt klínískt eftirlit

Mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti með einkennum blæðinga eða blóðleysis á meðferðartímanum, sérstaklega ef áhættuþættir fylgjast að (sjá töflu 4 hér að ofan). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar dabigatran etexílat er gefið samhliða verapamíli, amíóðaróni, kínidíni eða klarítrómýsini (P-gp hemlum) og sér í lagi ef um er að ræða blæðingu, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Mælt er með nánu eftirliti með vísbendingum um blæðingar hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með bólguþæðandi gígatrylfjum (sjá kafla 4.5).

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Sjúklingar sem fá bráða nýrnabilun verða að hætta á meðferð með dabigatran etexílati (sjá einnig kafla 4.3).

Eigi alvarlegar blæðingar sér stað skal hætta meðferð og finna uppruna blæðingarinnar og íhuga má notkun á sértæka viðsnúningslyfinu (idarucizumab) hjá fullorðnum sjúklingum. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægt dabigatran.

Notkun prótónpumpuhemla

Íhuga má gjöf prótónpumpuhemla til að hindra blæðingu úr meltingarvegi. Þegar um er að ræða sjúklinga á barnsaldri þarf að fylgja staðbundnum ráðleggingum um notkun prótónpumpuhemla.

Niðurstöður storkumælinga

Þrátt fyrir að almennt þurfi ekki að hafa reglulegt eftirlit með blóðþynningu af völdum lyfsins, getur mæling á blóðþynningu tengdri dabigatrani reynst hjálpleg til að greina of mikla útsetningu fyrir dabigatrani þegar viðbótaráhættuþættir eru til staðar. Þynntur trombíními (diluted Thrombin Time (dTT)), ecarin storkutími (ecarin clotting time (ECT)) og virkjaður tromboplastíními (activated partial thromboplastin time (aPTT)) geta veitt gagnlegar upplýsingar, en niðurstöður þeirra skal túlka með varúð vegna breytileika milli prófana (sjá kafla 5.1). INR (international normalised ratio) mæling er óáreiðanleg hjá sjúklingum á dabigatran etexílat meðferð og greint hefur verið frá fölskum jákvæðum INR hækkunum. Því á ekki að gera INR mælingar.

Tafla 5 sýnir tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi hjá fullorðnum sjúklingum sem geta tengst aukinni blæðingarhættu. Þessi mörk eru ekki þekkt hjá börnum (sjá kafla 5.1).

Tafla 5: Tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi hjá fullorðnum sjúklingum sem geta tengst aukinni blæðingarhættu.

Storkupróf (lággildi)	Ábending
	SPAF og DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-föld eðlileg efri mörk]	> 3
aPTT [x-föld eðlileg efri mörk]	> 2
INR	Á ekki að nota

Notkun fibrínleysandi lyfja í meðferð við bráðu heilaslagi vegna blóðþurrðar

Íhuga má notkun fibrínleysandi lyfja í meðferð við bráðu heilaslagi vegna blóðþurrðar ef gildi dTT, ECT eða aPTT hjá sjúklingum mælist innan eðlilegra efri marka (ULN) samkvæmt staðbundnum viðmiðunarmörkum.

Skurðaðgerðir og inngrip

Sjúklingar á meðferð með dabigatran etexílati sem gangast undir skurðaðgerðir eða ífarandi aðgerðir eru í aukinni hættu á blæðingu. Því geta inngrip með skurðaðgerðum kallað á að notkun dabigatran etexílat sé hætt tímabundið.

Sjúklingar mega nota dabigatran etexílat meðan á rafvendingu stendur. Ekki þarf að gera hlé á meðferð með dabigatran etexílati (150 mg tvisvar sinnum á sólarhring) hjá sjúklingum sem fara í brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar þegar meðferð er hætt tímabundið vegna inngripa og hafa verður eftirlit með blóðþynningu. Útskilnaður dabigatrans hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi getur tekið lengri

tíma (sjá kafla 5.2). Þetta skal íhuga fyrir hvaða inngríp sem er. Í slíkum tilvikum getur storkupróf (sjá kafla 4.4 og 5.1) hjálpað til við að ákveða hvort stöðvun blæðingar sé enn ófullkomin.

Bráðaskurðaðgerð eða brýn aðgerð

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexíls. Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnaráhrifa er sértækt viðsnúningslyf fyrir dabigatran fáanlegt (idarucizumab) fyrir fullorðna sjúklinga. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægt dabigatran.

Ef dabigatran meðferð er snúið við verða sjúklingar berskjaldaðir fyrir hættu á segamyndun af völdum undirliggjandi sjúkdóms. Hefja má meðferð með dabigatran etexílati á ný þegar 24 klst. eru liðnar frá því að idarucizumab var gefið ef sjúklingurinn er í klínísku jafnvægi og viðunandi blæðingarstöðvun hefur náðst.

Meðalbráðar skurðaðgerðir/inngríp

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexíls. Skurðaðgerð/inngrípi á að fresta ef mögulegt er þar til a.m.k. 12 klst. eru frá síðasta skammti. Ef ekki er hægt að fresta skurðaðgerð getur blæðingarhætta aukist. Blæðingarhættu ætti að vega á móti hversu brátt inngrípið þarf að vera.

Valfrjálssar skurðaðgerðir

Ef hægt er á að stöðva meðferð með dabigatran etexílati a.m.k. 24 klst. fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir. Hjá sjúklingum í meiri hættu á blæðingu eða við meiriháttar skurðaðgerð, þar sem þörf gæti verið á að stöðva blæðingar alveg, skal íhuga að stöðva meðferð með dabigatran etexílati 2-4 sólarhringum fyrir skurðaðgerð.

Í töflu 6 er samantekt á reglum varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá fullorðnum sjúklingum.

Tafla 6: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá fullorðnum sjúklingum

Nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín.)	Áætlaður hellingunartími (klst.)	Stöðva skal meðferð með dabigatran etexílati fyrir valfrjálssar skurðaðgerðir	
		Mikil blæðingarhætta eða meiriháttar skurðaðgerð	Venjuleg hættu
≥ 80	~ 13	2 sólarhringum áður	24 klst. áður
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 sólarhringum áður	1-2 sólarhringum áður
≥ 30-< 50	~ 18	4 sólarhringum áður	2-3 sólarhringum áður (> 48 klst.)

Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá fullorðnum sjúklingum er að finna í töflu 7.

Tafla 7: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá börnum

Nýrnastarfsemi (eGFR í ml/mín./1,73 m ²)	Stöðva skal meðferð með dabigatrani fyrir valfrjálssar skurðaðgerðir
> 80	24 klst. áður
50 - 80	2 sólarhringum áður
< 50	Þessir sjúklingar hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.3).

Mænudeyfing/utanbastsdeyfing/mænustunga

Aðgerðir eins og mænudeyfing geta krafist þess að blóðstorkuferlið virki fullkomlega.

Hættan á myndun margúls í utanbasti eða í mænu getur verið aukin vegna áverka eða endurtekinna ástungna og vegna langvarandi notkunar utanbastsleggjar. Eftir að leggur er fjarlægður skulu líða a.m.k. 2 klst. áður en fyrsti skammturinn af dabigatran etexílati er gefinn. Hafa þarf eftirlit með stuttu millibili hjá þessum sjúklingum með tilliti til einkenna frá taugakerfi og einkenna um margúl í utanbasti eða í mænu.

Tímabil eftir aðgerð

Halda skal áfram / hefja meðferð með dabigatran etexílati á ný eins fljótt og auðið er eftir ífarandi aðgerð eða inngríp með skurðaðgerð, að því gefnu að klínískar aðstæður leyfi og að fullnægjandi stöðvun blæðingar hafi náðst.

Sjúklinga í blæðingarhættu eða sjúklinga í hættu á of mikilli útsetningu, sérstaklega sjúklinga með skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá einnig töflu 4), á að meðhöndla með varúð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Sjúklingar í mikilli lífshættu við aðgerð og með innri áhættuþætti fyrir blóðsegamyndun

Takmörkuð gögn eru til um virkni og öryggi dabigatran etexílati hjá þessum sjúklingum og skal því meðhöndla þá með varúð.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með hækkuð lifrarendím > 2 -föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá þátttöku í aðalrannsóknunum. Engin reynsla liggur fyrir af meðferð hjá þessum undirhópi sjúklinga og er því ekki mælt með notkun dabigatran etexílati hjá þessum hópi. Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómur sem er líklegt að hafi áhrif á lifun eru frábendingar fyrir notkun lyfsins (sjá kafla 4.3).

Milliverkun við P-glýkóprótein virkja

Búast má við að samhliða notkun með P-glýkóprótein virkjum minnki þéttni dabigatrans í plasma og ber að varast notkun þeirra (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þ.m.t. dabigatran etexílat handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

Hjartadrep (MI)

Í III. stigs rannsókninni RE-LY (SPAF, sjá kafla 5.1) var heildartíðni hjartadreps 0,82 % / ár fyrir dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring, 0,81 % / ár fyrir dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring og 0,64 % / ár fyrir warfarin, með aukinni hlutfallslegri áhættu fyrir dabigatran um 29 % og 27 % miðað við warfarin. Óháð meðferð, sást mesta raunáhættan á hjartadrep í eftirfarandi undirhópum, með svipaða hlutfallslega áhættu: sjúklingar sem áður höfðu fengið hjartadrep, sjúklingar ≥ 65 ára með annaðhvort sykursýki eða kransæðasjúkdóm, sjúklingar með útfallsbrot vinstri slegils < 40 % og sjúklingar með miðlungsmikla röskun á nýrnastarfsemi. Ennfremur sást aukin hættu á hjartadrep hjá sjúklingum sem tóku samhliða asetýlsalicýlsýru ásamt klópídógreli eða klópídógrel eitt og sér.

Í III. stigs DVT/PE rannsóknunum þremur sem voru með virkum samanburði var greint frá hærri tíðni hjartadrepis hjá sjúklingum sem fengu dabigatran etexílat en hjá þeim sem fengu warfarín: 0,4 % samanborið við 0,2 % í skammtímarannsóknunum RE-COVER og RE-COVER II; og 0,8 % samanborið við 0,1 % í langtímarannsókninni RE-MEDY. Hækkunin var tölfræðilega marktæk í þessari rannsókn ($p = 0,022$).

Í RE-SONATE rannsókninni, þar sem dabigatran etexílat var borið saman við lyfleysu var tíðni hjartadrepis 0,1 % hjá sjúklingunum sem fengu dabigatran etexílat og 0,2 % hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu.

Sjúklingar með virkt krabbamein (DVT/PE, segar og segarek í bláæðum hjá börnum)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi hjá sjúklingum með virkt krabbamein með segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegarek. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi hjá börnum með virkt krabbamein.

Börn

Hjá tilteknum börnum, t.d. sjúklingum með sjúkdóm í smáþörmum sem getur haft áhrif á frásog, skal íhuga notkun segavarnarlyfs sem gefið er utan meltingarvegur.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli flutningskerfa

Dabigatran etexílat er hvarfefni útflæðisdællunar P-glýkópróteins. Búast má við að samhliða gjöf P-glýkóprótein hemla (sjá töflu 8) leiði til aukinnar þéttni dabigatrans í plasma.

Hafi ekki verið mælt fyrir um annað er þörf á nákvæmu klínísku eftirliti (með einkennum blæðinga eða blóðleysis) þegar dabigatran er gefið samhliða öflugum P-glýkóprótein hemlum. Minnkun skammta getur verið nauðsynleg samhliða ákveðnum P-glýkóprótein hemlum (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tafla 8: Milliverkanir milli flutningskerfa

<u>P-gp hemlar</u>	
Samhliða notkun er frábending (sjá kafla 4.3)	
Ketókónazól	Ketókónazól hækkaði heildar dabigatran $AUC_{0-\infty}$ gildi 2,38-falt og C_{max} gildi 2,35-falt eftir stakan 400 mg skammt til inntöku og 2,53-falt og 2,49-falt eftir endurtekna skammta af 400 mg ketókónazóli til inntöku einu sinni á sólarhring.
Dronedaron	Þegar dabigatran etexílat og dronedaron voru gefin á sama tíma jukust $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} gildi dabigatrans í heild u.þ.b. 2,4-falt og 2,3-falt, talið upp í sömu röð, eftir endurtekna 400 mg skammta af dronedaroni tvisvar á sólarhring og u.þ.b. 2,1-falt og 1,9-falt, talið upp í sömu röð, eftir stakan 400 mg skammt.
Itrakónazól, cyklosporin	Samkvæmt <i>in vitro</i> niðurstöðum má búast við svipuðum áhrifum og með ketókónazóli.
Glecaprevír/pibrentasvír	Sýnt hefur verið fram á að samhliða notkun á dabigatran etexílati og föstum samsettum skammti af P-gp hemlunum glecaprevíri/pibrentasvíri eykur útsetningu fyrir dabigatrani og getur aukið hættu á blæðingu.

Samhliða notkun ekki ráðlögð	
Takrolímus	<i>In vitro</i> hefur verið sýnt fram á að takrolímus hefur svipuð hömlunaráhrif á P-glýkóprótein og koma fram hjá itrakónazóli og cyklosporini. Dabigatran etexílat hefur ekki verið klínískt rannsakað með takrolímus. Hins vegar benda takmörkuð klínísk gögn varðandi annað P-glýkóprótein hvarfefni (everólímus) til þess að hömlun takrolímus á P-glýkóprótein sé minni en sést hjá öflugum P-glýkóprótein hemlum.
Gæta skal varúðar við samhliða notkun (sjá kafla 4.2 og 4.4)	
Verapamíl	Þegar dabigatran etexílat (150 mg) var gefið með verapamíli til inntöku, hækkaði C_{max} og AUC fyrir dabigatran en umfang breytingarinnar er mismunandi eftir tímasetningu lyfjagjafar og lyfjaformi verapamíls (sjá kafla 4.2 og 4.4). Mesta hækkun dabigatran útsetningar sást við fyrsta skammt af verapamíli í lyfjaformi með hraða losun (immediate release) sem var gefið einni klst. fyrir inntöku dabigatran etexílat (hækkun á C_{max} u.þ.b. 2,8-föld og AUC u.þ.b. 2,5-föld). Áhrifin voru stigminnkandi við gjöf lyfjaforms með lengdan losunarhraða (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,9-föld og AUC u.þ.b. 1,7-föld) eða við gjöf endurtekinna skammta af verapamíli (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,6-föld og AUC u.þ.b. 1,5-föld). Engar mikilvægar milliverkanir sáust þegar verapamíl var gefið 2 klst. eftir dabigatran etexílat (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,1-föld og AUC u.þ.b. 1,2-föld). Skýringin á þessu er sú að frásogi dabigatrans er lokið eftir 2 klst.
Amíóðarón	Þegar dabigatran etexílat var gefið samhliða stökum 600 mg skammti til inntöku af amíóðaróni voru umfang og hraði frásogs amíóðaróns og meginumbrotsefnis þess, DEA, nánast óbreytt. AUC og C_{max} dabigatran etexílat jukust u.þ.b. 1,6-falt og 1,5-falt, talið upp í sömu röð. Vegna langs helmingunartíma amíóðaróns gæti möguleikinn á milliverkun verið til staðar nokkrum vikum eftir að töku amíóðaróns er hætt (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Kínidín	Kínidín var gefið í skammtinum 200 mg á 2 klst. fresti að heildarskammti sem nam 1.000 mg. Dabigatran etexílat var gefið tvisvar á sólarhring í 3 daga samfelld, á þriðja deginum annaðhvort með eða án kínidíns. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi hækkuðu að meðaltali 1,53-falt og 1,56-falt, talið upp í sömu röð, við samhliða notkun kínidíns (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Klarítrómýsín	Þegar klarítrómýsín (500 mg tvisvar á sólarhring) var gefið ásamt dabigatran etexílati heilbrigðum sjálfboðaliðum sást hækkun á AUC sem var u.þ.b. 1,19-föld og C_{max} u.þ.b. 1,15-föld.
Ticagrelor	Þegar stakur skammtur af 75 mg dabigatran etexílati var gefinn samtímis 180 mg hleðsluskammti af ticagrelori, jókst AUC 1,73-falt og C_{max} 1,95-falt, talið upp í sömu röð, fyrir dabigatran. Eftir endurtekna skammta af ticagrelori 90 mg tvisvar á sólarhring jókst útsetning fyrir dabigatran, C_{max} 1,56-falt og AUC 1,46-falt, talið upp í sömu röð. Samhliða gjöf 180 mg hleðsluskammts af ticagrelori og 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi) jók $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran 1,49-falt og 1,65-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Þegar 180 mg hleðsluskammtur af ticagrelori var gefinn 2 klst. eftir 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi)

	minnkaði aukning $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran í 1,27-falt og 1,23-falt, talið upp í sömu röð, samanboreið við dabigatran etexílat eingöngu. Mælt er með þessari seinkuðu gjöf á hleðsluskammti ticagrelors. Samhliða gjöf 90 mg af ticagrelori tvisvar sinnum á sólarhring (viðhaldsskammtur) og 110 mg af dabigatran etexílati jók aðlagð $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran 1,26-falt og 1,29-falt, talið upp í sömu röð, samanboreið við dabigatran etexílat eingöngu.
Posakónazól	Posakónazól hemur einnig P-glýkóprótein að einhverju leyti en hefur ekki verið klínískt rannsakað. Gæta skal varúðar þegar dabigatran etexílat er gefið samhliða posakónazóli.
<u>P-glýkóprótein virkjar</u>	
Forðast skal samhliða notkun	
t.d. rifampisín, jóhannesarjurt (St. John's wort, Hypericum perforatum), karbamazepín eða fenytoín	Búast má við að samhliða gjöf minnki þéttni dabigatrans. Lyfjagjöf, á undan notkun dabigatrans, með virkjanum rifampisíni í skammtinum 600 mg einu sinni á sólarhring í 7 sólarhringa minnkaði heildar hámarksgildi dabigatrans og heildarútsetningu um 65,5 % og 67 %, talið upp í sömu röð. Örvandi áhrifin minnkuðu, sem leiddi til þess að útsetning fyrir dabigatrani var nálægt viðmiðunargildinu 7 sólarhringum eftir að meðferð með rifampisíni var hætt. Frekari aukning á aðgengi sást ekki eftir 7 sólarhringa til viðbótar.
<u>Próteasahemlar eins og ritonavír</u>	
Samhliða notkun ekki ráðlögð	
t.d. ritonavír og samsetning þess með öðrum próteasahemlum	Hafa áhrif á P-glýkóprótein (annaðhvort sem hemlar eða virkjar). Þeir hafa ekki verið rannsakaðir og er því samhliða notkun þeirra með dabigatran etexílati ekki ráðlögð.
<u>P-glýkóprótein hvarfefni</u>	
Dígoxín	Í rannsókn sem gerð var á 24 heilbrigðum einstaklingum sem fengu dabigatran etexílat samhliða dígoxíni komu ekki fram breytingar á dígoxíni og engar mikilvægar breytingar á útsetningu fyrir dabigatrani sást.

Segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Engin eða takmörkuð reynsla er af meðferð með eftirfarandi lyfjum samtímis meðferð með dabigatran etexílati sem getur aukið blæðingarhættu: segavarnarlyf eins og ópáttað heparín, heparín með lágan mólþunga og heparínafleiður (fondaparinux, desirúðin), segaleysandi lyf og vítamín-K hemlar, rivaroxaban eða önnur segavarnarlyf til inntöku (sjá kafla 4.3) og lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og GPIIb/IIIa viðtaka hemlar, tíklópídín, prasugrel, ticagrelor, dextran og súlfínprázón (sjá kafla 4.4).

Af upplýsingunum sem fengust úr III. stigs rannsókninni RE-LY (sjá kafla 5.1) kom í ljós að samhliða notkun annarra segavarnarlyfja, til inntöku eða inndælingar, með bæði dabigatran etexílati og warfarini, jók hlutfall meiriháttar blæðinga um það bil 2,5-falt sem aðallega tengist aðstæðum þegar verið er að skipta frá einu segavarnarlyfi í annað (sjá kafla 4.3). Ennfremur sást að samhliða notkun blóðflöguhemjandi lyfjanna, asetýlsalicýlsýru eða klópídógreis með bæði dabigatran etexílati og

warfarini um það bil tvöfaldaði hlutfall meiriháttar blæðinga (sjá kafla 4.4).

Gefa má óþáttað heparín í skömmtum sem þarf til að halda bláæðaleggjum eða slagæðaleggjum opnum hjá sjúklingnum eða við brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs (sjá kafla 4.3).

Tafla 9: Milliverkanir við segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Bólguþeyðandi gigtarlyf (NSAID)	Bólguþeyðandi gigtarlyf gefin í stuttan tíma til verkjastillingar hafa ekki reynst tengjast aukinni blæðingarhættu þegar þau eru gefin samhliða dabigatran etexílati. Við langtíma notkun í RE-LY rannsókninni jók notkun bólguþeyðandi gigtarlyfja blæðingarhættu um u.þ.b. 50 % með bæði dabigatran etexílati og warfarini.
Klópídógrél	Hjá ungum heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum leiddi samhliða gjöf dabigatran etexílat og klópídógréls ekki til frekari lengingar á blæðingartíma háráðablóðs borið saman við klópídógrél einlyfjameðferð. Að auki reyndust $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi fyrir dabigatran og storkuáhrif fyrir tilstilli dabigatrans eða hömlun á samloðun blóðflagna fyrir tilstilli klópídógréls í meginatriðum vera óbreytt þegar samsett meðferð var borin saman við einlyfjameðferð hvors lyfs fyrir sig. Með hleðsluskammti sem nam 300 mg eða 600 mg af klópídógréli jókst $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi fyrir dabigatran um u.þ.b. 30-40 % (sjá kafla 4.4).
Asetýlsalicýlsýra	Samhliða gjöf asetýlsalicýlsýru og 150 mg dabigatran etexílat tvisvar á sólarhring getur aukið blæðingarhættu frá 12 % í 18 % með 81 mg asetýlsalicýlsýru og í 24 % með 325 mg asetýlsalicýlsýru (sjá kafla 4.4).
Heparín með lágan mólþunga (LMWH)	Samhliða notkun heparíns með lágan mólþunga, eins og enoxaparins, með dabigatran etexílati hefur ekki verið sérstaklega rannsökuð. Eftir að skipt var úr 3 daga meðferð með 40 mg enoxaparin einu sinni á sólarhring undir húð, var útsetning fyrir dabigatrani lítilsháttar minni 24 klst. eftir síðasta skammt af enoxaparini en eftir að dabigatran etexílat var gefið eitt og sér (stakur 220 mg skammtur). Hærrí and-FXa/FIIA virkni sást eftir gjöf dabigatran etexílat með enoxaparin formeðferð miðað við eftir meðferð með dabigatran etexílati eingöngu. Þetta er álitid vera vegna yfirfærsluáhrifa enoxaparins meðferðar og er ekki talið klínískt mikilvægt. Önnur blóðþynningarpróf tengd dabigatrani voru ekki marktækt breytt við formeðferð með enoxaparini.

Aðrar milliverkanir

Tafla 10: Aðrar milliverkanir

<u>Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI) eða sérhæfðir serótónín norepinefrín endurupptöku hemlar (SNRI)</u>	
SSRI og SNRI lyf	SSRI og SNRI lyf juku blæðingarhættu hjá öllum meðferðarhópnum í RE-LY rannsókninni.
<u>Lyf sem hafa áhrif á sýrustig í maga</u>	
Pantóprazol	Þegar Pradaxa var gefið samhliða pantóprazóli lækkaði AUC gildi dabigatrans um u.þ.b. 30 %. Pantóprazol og aðrir prótónpumpuhamlar voru gefnir samhliða Pradaxa í klínískum rannsóknum og virtist samhliða gjöf prótónpumpuhamla ekki minnka verkun Pradaxa.
Ranititín	Þegar ranititín var gefið samhliða dabigatran etexílati hafði það engin klínískt marktæk áhrif á frásog dabigatrans.

Milliverkanir tengdar umbrotaleiðum dabigatran etexílat og dabigatrans

Dabigatran etexílat og dabigatran umbrotna ekki fyrir tilstilli cytókróm P450 kerfisins og höfðu engin áhrif *in vitro* á cytókróm P450 ensím úr mönnum. Því er ekki búist við milliverkunum milli skyldra lyfja og dabigatrans.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með Pradaxa standur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Pradaxa á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pradaxa ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif dabigatrans á ungbörn á brjósti. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Pradaxa standur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi notkun hjá mönnum.

Í dýrarannsóknum hafa sést áhrif á frjósemi kvendýra sem fækkun hreiðrana og aukningu á missi fyrir hreiðrun við 70 mg/kg skammt (5-föld útsetning í plasma sjúklinga). Engin önnur áhrif á frjósemi kvendýra sást. Engin áhrif voru á frjósemi karldýra. Við skammta sem höfðu eiturvekanir á móður (5 til 10-föld útsetning í plasma sjúklinga) sást minnkun á líkamsþyngd fósturs og lífslíkum fósturvísis og fósturs ásamt aukningu á fósturgöllum í rottum og kaninum. Í rannsóknum fyrir og eftir fæðingu sást aukning í tíðni fósturláta við skammta sem höfðu eituráhrif á móður (skammtur sem samsvarar fjórfaldri útsetningu í plasma sjúklinga).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dabigatran etexílat hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Dabigatran etexílat hefur verið metið í klínískum rannsóknum hjá u.þ.b. 64.000 sjúklingum; þar af fengu u.þ.b. 35.000 sjúklingar meðferð með dabigatran etexílati. Aukaverkanir komu fram hjá samtals 22 % sjúklinga með gáttatif á fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum (langtíma meðferð allt að 3 ár), 14 % sjúklinga sem fengu meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki og 15 % sjúklinga sem fengu fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um var blæðing sem átti sér stað hjá u.þ.b. 16,6 % sjúklinga

með gáttatif á langtíma fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum og hjá 14,4 % fullorðinna sjúklinga sem fengu meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki. Enn fremur kom blæðing fyrir hjá 19,4 % sjúklinganna í rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki, RE-MEDY (fullorðnir sjúklingar) og hjá 10,5 % sjúklinga í rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki, RE-SONATE (fullorðnir sjúklingar).

Vegna þess að sjúklingaþýðið sem fær meðferð við ábendingunum þremur er ekki sambærilegt og blæðingartilvik eru dreifð yfir nokkra líffæraflokka er samantekt á meiriháttar blæðingu og hvers konar blæðingu skipt upp eftir ábendingu sýnd í töflum 12-15 hér á eftir.

Þó að meiriháttar eða alvarleg blæðing hafi verið sjaldgæf aukaverkun í klínískum rannsóknum getur hún komið fram og óháð staðsetningu valdið fötlun, lífshættu og jafnvel dauða.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Tafla 11 sýnir aukaverkanir sem komu fram í rannsóknum og gögnum eftir markaðssetningu fyrir ábendingarnar fyrirbygging heilaslaga vegna segareks og segareki í útæðum (systemic embolism) hjá sjúklingum með gáttatif, meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki. Þær eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 11: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum/Staðlað heiti.	Tíðni	
	Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif	Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki og Fyrirbyggjandi meðferð gegn segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki
Blóð og eitlar		
Blóðleysi	Algengar	Sjaldgæfar
Minnkaður blóðrauði	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Lækkuð blóðkornaskil	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Daufkyrningafæð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Kyrningaburrð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi		
Lyfjaofnæmi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Útbrot	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Bráðaofnæmisviðbrögð	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Ofnæmisbjúgur	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Ofsakláði	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi		
Blæðing innan höfuðkúpu	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Æðar		
Margúll	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Blóðnasir	Algengar	Algengar
Blóðhósti	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Meltingarfæri		
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar
Kviðverkir	Algengar	Sjaldgæfar
Niðurgangur	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingartruflun	Algengar	Algengar
Ógleði	Algengar	Sjaldgæfar
Blæðing frá endaparmi	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing frá gyllinæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Sár í meltingarvegi, þ.m.t. sár í vélinda	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Maga- og vélindabólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Vélindabakflæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Kyngingartregða	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Lifur og gall		
Óeðlileg lifrarstarfsemi/ Lifrarpróf óeðlileg	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Alanínamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Aspartatamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Lifrarendím, hækkuð	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð		
Húðblæðingar	Algengar	Algengar
Hármissir	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur		
Blæðing í lið	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri		
Blæðing frá þvag- og kynfærum, þ.m.t. blóð í þvagi	Algengar	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Blæðing á stungustað	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blæðing við æðalegg	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		
Blæðing vegna áverka	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing í skurðsári	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Blæðingarviðbrögð

Vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar getur notkun dabigatran etexíls tengst aukinni hættu á dulðum eða sýnilegum blæðingum frá hvaða vef eða líffæri sem er. Vísbendingar, einkenni og alvarleiki (þ.m.t. dauðsfall) er breytilegt eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og/eða blóðleysi. Í klínískum rannsóknum sást blæðing frá slímhúð (t.d. frá meltingarfærum, kyn- eða þvagfærum) oftast meðan á langvarandi dabigatran etexílat meðferð stóð, samanborið við meðferð með K-vítamínhemlum. Til viðbótar við fullnægjandi klínískt eftirlit eru mælingar á gildum blóðrauða og/eða blóðkornaskilum því gagnlegar til að greina dulda blæðingu. Hætta á blæðingum getur aukist hjá ákveðnum sjúklingahópum, t.d. sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og/eða við samhliða meðferð sem hefur áhrif á blæðingarstöðvun eða með öflugum P-gp hemlum (sjá kafla 4.4, Blæðingarhætta). Fylgikvillar blæðinga geta lýst sér sem þróttleysi, fölvi, sundl, höfuðverkur eða óútskýrt bólga, mæði og óútskýrt lost.

Tilkynnt hefur verið um þekkta fylgikvilla blæðinga, eins og rýmisheilkenni (compartment syndrome) og bráða nýrnabilun vegna ófullnægjandi gegnflæðis ásamt nýrnakvilla tengdum segavarnarlyfjum hjá

sjúklingum með áhættuþætti sem valda tilhneigingu til slíks, við notkun dabigatran etexílat. Því skal íhuga möguleikann á blæðingu við mat á ástandi hjá öllum sjúklingum á blóðþynningu. Sérstækt viðsnúningslyf fyrir dabigatran, idarucizumab, er fáanlegt ef um er að ræða óviðráðanlega blæðingu hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.9).

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti (SPAF)

Tafla 12 sýnir blæðingartilvik sem skipt er niður í meiriháttar blæðingar og hvers konar blæðingar í lykilrannsókninni sem fólst í rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi af völdum segareks og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif.

Tafla 12: Blæðingartilvik í rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi af völdum segareks og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif

	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín
Slembiraðaðir sjúklingar	6.015	6.076	6.022
Meiriháttar blæðing	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Blæðing innan höfuðkúpu	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Blæðing í meltingarvegi	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Banvæn blæðing	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Minniháttar blæðing	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Hvers konar blæðing	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)

Þátttakendur, sem var slembiraðað á dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring eða 150 mg tvisvar á sólarhring, voru í marktækt minni hættu á lífshættulegum blæðingum og blæðingum innan höfuðkúpu borið saman við warfarín [$p < 0,05$]. Báðir styrkleikar dabigatran etexílat höfðu einnig í för með sér tölfraðilega marktækt lægri heildartíðni blæðinga. Þátttakendur, sem var slembiraðað á dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring, voru í marktækt minni hættu á meiriháttar blæðingum borið saman við warfarín (áhættuhlutfall 0,81 [$p = 0,0027$]). Þátttakendur, sem var slembiraðað á dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring, voru í marktækt aukinni hættu á meiriháttar blæðingum í meltingarvegi borið saman við warfarín (áhættuhlutfall 1,48 [$p = 0,0005$]). Þessi áhrif sáust fyrst og fremst hjá sjúklingum ≥ 75 ára.

Klínískur ávinningur dabigatrans með tilliti til fyrirbyggjandi meðferðar gegn heillaslagi og segareki í slagæðum og minnkuð hætta á blæðingu innan höfuðkúpu borið saman við warfarín hélst í einstökum undirhópum sjúklinga, hvort sem um er að ræða skerta nýrnastarfsemi, hærri aldur, samhliða lyfjameðferð svo sem með lyfjum sem hindra samloðun blóðflagna eða P-glýkóprótein hemlum. Þó að sumir undirhópar sjúklinga séu í aukinni hættu á meiriháttar blæðingu þegar þeir eru meðhöndlaðir með segavarnarlyfi er aukin blæðingarhætta af völdum dabigatrans vegna blæðingar í meltingarvegi, sem yfirleitt sést innan fyrstu 3-6 mánaðanna eftir að meðferð með dabigatran etexílati hefst.

Meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknu DVT og PE (DVT/PE meðferð)

Tafla 13 sýnir blæðingartilvik í báðum rannsóknunum í heild, RE-COVER og RE-COVER II, á meðferð við DVT og PE. Í rannsóknunum í heild voru aðalendapunktur varðandi öryggi meiri háttar blæðing, meiri háttar eða klínískt mikilvæg blæðing og sérhver blæðing við marktækt lægri tíðni en við notkun warfaríns miðað við tilgreindan alfa-stuðul sem var 5 %.

Tafla 13: Blæðingartilvik í rannsóknunum RE-COVER og RE-COVER II á meðferð við DVT og PE

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín	Áhættuhlutfall samanborið við warfarín (95 % öryggisbil)
Sjúklingar sem öryggisgreiningin tók til	2.456	2.462	
Meiri háttar blæðingartilvik	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Blæðing innan höfuðkúpu	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Meiri háttar blæðing í meltingarvegi	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Lífshættuleg blæðing	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Meiri háttar blæðingartilvik/klínískt mikilvægar blæðingar	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Hvers konar blæðing	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Hvers konar blæðing í meltingarvegi	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Blæðingartilvik í báðum meðferðarhópunum er talin frá fyrstu inntöku dabigatran etexílat eða warfaríns eftir að meðferð með stungulyfi var hætt (tímabil meðferðar með lyfi til inntöku). Þetta felur í sér öll blæðingartilvik sem komu fyrir meðan á meðferð með dabigatran etexílati stóð. Öll blæðingartilvik sem komu fyrir meðan á meðferð með warfaríni stóð eru talin með að undanskildum þeim sem komu fyrir á skörunartímabilinu milli meðferðar með warfaríni og stungulyfi.

Tafla 14 sýnir blæðingartilvik í lykilrannsókninni, RE-MEDY, á fyrirbyggjandi meðferð við DVT og PE. Sum blæðingartilvik (meiri háttar blæðingar, klínískt mikilvægar blæðingar og hvers konar blæðing) voru marktækt færri hjá sjúklingum sem fengu dabigatran etexílat samanborið við þá sem fengu warfarín miðað við tilgreindan alfa-stuðul sem var 5 %.

Tafla 14: Blæðingartilvik í rannsókninni RE-MEDY á fyrirbyggjandi meðferð við DVT og PE

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín	Áhættuhlutfall samanborið við warfarín (95 % öryggisbil)
Meðhöndlaðir sjúklingar	1.430	1.426	
Meiri háttar blæðingartilvik	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Blæðing innan höfuðkúpu	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Ekki hægt að reikna út*
Meiri háttar blæðing í meltingarvegi	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Ekki hægt að reikna út*
Lífshættuleg blæðing	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Ekki hægt að reikna út*
Meiri háttar blæðingartilvik /klínískt mikilvægar blæðingar	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Hvers konar blæðing	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Hvers konar blæðing í meltingarvegi	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*Ekki hægt að áætla áhættuhlutfall þar sem ekkert tilvik varð í hvorugum meðferðarhópnum/meðferðinni

Tafla 15 sýnir blæðingartilvik í lykilrannsókninni, RE-SONATE, á fyrirbyggjandi meðferð við DVT og PE. Tíðni samsetningar meiri háttar blæðingar/klínískt mikilvægrar blæðingar og tíðni hvers konar blæðinga var marktækt lægri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu samanborið við þá sem fengu

dabigatran etexílat miðað við tilgreindan alfa-stuðul sem var 5 %.

Tafla 15: Blæðingartilvik í rannsókninni RE-SONATE á fyrirbyggjandi meðferð við DVT og PE

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Lyfleysa	Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95 % áhættuhlutfall)
Meðhöndlaðir sjúklingar	684	659	
Meiri háttar blæðingartilvik	2 (0,3 %)	0	Ekki hægt að reikna út*
Blæðing innan höfuðkúpu	0	0	Ekki hægt að reikna út*
Meiri háttar blæðing í meltingarvegi	2 (0,3 %)	0	Ekki hægt að reikna út*
Lífshættulegar blæðingar	0	0	Ekki hægt að reikna út*
Meiri háttar blæðingartilvik /klínískt mikilvægar blæðingar	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Hvers konar blæðing	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Hvers konar blæðing í meltingarvegi	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*Ekki hægt að áætla áhættuhlutfall þar sem ekkert tilvik varð í hvorugri meðferðinni

Kyrningapurð og daufkyrningafæð

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um kyrningapurð og daufkyrningafæð eftir að notkun dabigatran etexílat var samþykkt. Þar sem tilkynningar um aukaverkanir við lyfjagát eftir markaðssetningu koma frá þýði af óvissri stærð, er ekki mögulegt að ákvarða tíðni þeirra á áreiðanlegan hátt. Tíðni tilkynninganna var áætluð 7 tilvik á hverja 1 milljón sjúklinga ára fyrir kyrningapurð og 5 tilvik á hverja 1 milljón sjúklinga ára fyrir daufkyrningafæð.

Börn

Öryggi dabigatran etexílat sem meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum var rannsakað í tveimur III. stigs rannsóknum (DIVERSITY og 1160.108). Alls höfðu 328 börn fengið meðferð með dabigatran etexílati. Sjúklingarnir fengu dabigatran etexílat samsetningu sem hentaði hverjum aldurshópi í skömmtum sem aðlagðir höfðu verið að aldri og þyngd.

Búist er við að öryggi hjá börnum sé í heildina það sama og hjá fullorðnum.

Alls fengu 26 % barna sem fengu meðferð með dabigatran etexílati við segum og segareki í bláæðum og sem forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum aukaverkanir.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Tafla 16 sýnir aukaverkanir sem komu fram í rannsóknum á meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum. Þær eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 16: Aukaverkanir

	Tíðni
Flokkun eftir líffærum / Staðlað heiti.	Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum
Blóð og eitlar	
Blóðleysi	Algengar
Minnkaður blóðrauði	Sjaldgæfar
Blóðflagnafæð	Algengar
Lækkuð blóðkornaskil	Sjaldgæfar
Daufkyrningafæð	Sjaldgæfar
Kyrningaburrð	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	
Lyfjaofnæmi	Sjaldgæfar
Útbrot	Algengar
Kláði	Sjaldgæfar
Bráðaofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt
Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
Ofsakláði	Algengar
Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	
Blæðing innan höfuðkúpu	Sjaldgæfar
Æðar	
Margúll	Algengar
Blæðing	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Blóðnasir	Algengar
Blóðhósti	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	
Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar
Kviðverkir	Sjaldgæfar
Niðurgangur	Algengar
Meltingartruflun	Algengar
Ógleði	Algengar
Blæðing frá endaparmi	Sjaldgæfar
Blæðing frá gyllinæð	Tíðni ekki þekkt
Sár í meltingarvegi, þ.m.t. sár í vélinda	Tíðni ekki þekkt
Maga- og vélindabólga	Sjaldgæfar
Vélindabakflæði	Algengar
Uppköst	Algengar
Kyngingartregða	Sjaldgæfar
Lifur og gall	
Óeðlileg lifrarstarfsemi/ Lifrarpróf óeðlileg	Tíðni ekki þekkt
Alanínamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Aspartatamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Lifrarendím, hækkuð	Algengar
Gallrauðaaukning í blóði	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Húðblæðingar	Sjaldgæfar
Hármissir	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	
Blæðing í lið	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	

Blæðing frá þvag- og kynfærum, þ.m.t. blóð í þvagi	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Blæðing á stungustað	Tíðni ekki þekkt
Blæðing við æðalegg	Tíðni ekki þekkt
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Blæðing vegna áverka	Sjaldgæfar
Blæðing í skurðsári	Tíðni ekki þekkt

Blæðingarviðbrögð

Í tveimur III. stigs rannsóknum á ábendingunni meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum fengu alls 7 sjúklingar (2,1 %) meiriháttar blæðingartilvik, 5 sjúklingar (1,5 %) fengu klínískt mikilvægt blæðingartilvik sem ekki var meiriháttar og 75 sjúklingar (22,9 %) fengu minniháttar blæðingartilvik. Tíðni blæðingartilvika var í heildina hærri hjá elsta aldurshópnum (12 til < 18 ára: 28,6 %) en hjá yngri aldurshópnum (frá fæðingu til < 2 ára: 23,3 %; 2 til < 12 ára: 16,2 %). Meiriháttar eða alvarleg blæðing, óháð staðsetningu, getur valdið fötlun, lífshættu og jafnvel dauða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Skammtar af dabigatran etexílati sem eru hærri en ráðlagðir skammtar valda aukinni blæðingarhættu hjá sjúklingum.

Ef grunur er um ofskömmtnun getur storkupróf hjálpað til við að meta blæðingarhættu (sjá kafla 4.4 og 5.1). Kvarðað magnbundið dTT próf (þynntur trombíními) eða endurteknar mælingar á dTT geta spáð fyrir um hvenær ákveðnum dabigatran gildum verði náð (sjá kafla 5.1), einnig þegar gripið hefur verið til viðbótaraðgerða t.d. skilunar.

Of mikil blóðþynning getur leitt til þess að gera verður hlé á meðferð með dabigatran etexílati. Þar sem dabigatran skilst fyrst og fremst út um nýru verður að viðhalda fullnægjandi þvagmyndun. Próteinbinding er lítil og skilst því dabigatran út með blóðskilun, en í klínískum rannsóknum er lítil klínísk reynsla fyrir hendi sem sýnir notagildi þeirrar aðgerðar (sjá kafla 5.2).

Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga

Ef um fylgikvilla blæðingar er að ræða verður að hætta meðferð með dabigatran etexílati og greina uppruna blæðingarinnar. Metið eftir klínísku ástandi skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem lækinnirinn ákveður, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð eða meðferð til að viðhalda blóðrúmmáli.

Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa dabigatrans hjá fullorðnum sjúklingum er sértækt viðsnúningslyf (idarucizumab), sem hemur lyfhrif dabigatrans, fánlegt. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum (sjá kafla 4.4).

Hafa má í huga storkupáttapykkni (virkjuð eða ekki virkjuð) eða raðbrigðapátt VIIa. Nokkur reynsla úr tilraunum styður að þessi lyf leiki hlutverk í að upphæfja segavarnandi áhrif dabigatrans, en mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notagildi þess við klínískar aðstæður sem og um hugsanlega hættu á endurkomu segareks. Storkupróf geta verið óáreiðanleg eftir gjöf fyrrgreindra storkupáttapykkna. Gæta skal varúðar við túlkun slíkra prófa. Einnig ætti að íhuga gjöf

blóðflöguþykknis í tilvikum þar sem blóðflagnafæð er til staðar eða notuð hafa verið langvirk blóðflöguhemjandi lyf. Hverskyns meðferð við einkennum verður að veita samkvæmt mati læknisins.

Í tilfellum meiriháttar blæðinga, háð aðstæðum á hverjum stað, ætti að íhuga ráðgjöf frá sérfræðingi í storkuþáttum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf (antithrombotica), hemlar með beina verkun á trombín, ATC flokkur: B01AE07.

Verkunarháttur

Dabigatran etexílat er lítil sameind sem er forlyf og hefur enga lyfjafræðilega verkun. Eftir inntöku frásogast dabigatran etexílat hratt og umbrotnar í dabigatran með esterasahvötuðu vatnsrofi í plasma og lifur. Dabigatran er öflugur, afturkræfur, samkeppnis-, trombínhemill með beina verkun og er aðalþátturinn sem er virkur í plasma.

Þar sem trombín (serín próteasi) auðveldar umbreytingu fibrínógens í fibrín í storkuferlinu, kemur hömlun þess í veg fyrir segamyndun. Dabigatran hamlar fríu trombíni, fibrínbundnu trombíni og trombín-örvaðri blóðflagnakekkjun.

Lyfhrif

In vivo og *ex vivo* dýrarannsóknir hafa sýnt segavarnandi verkun dabigatrans og virkni þess gegn blóðstorknun eftir gjöf dabigatrans í bláæð og dabigatran etexílat til inntöku, í mismunandi dýralíkönum af segamyndun.

Skýr fylgni er milli plasmaþéttni dabigatrans og umfangi segavarnandi áhrifa samkvæmt II. stigs rannsóknum. Dabigatran lengir trombín tíma (TT), ECT og aPTT.

Kvarðaður magnbundinn þynntur trombín tími (dTT) gefur mat á plasmaþéttni dabigatrans sem hægt er að bera saman við þá plasmaþéttni dabigatrans sem búist er við. Þegar plasmaþéttni dabigatrans er við eða undir magnákvörðunarmörkum samkvæmt kvörðuðu dTT prófi skal íhuga viðbótar storkupróf svo sem TT, ECT eða aPTT.

ECT getur gefið beina mælingu á virkni beinna trombínhemla.

aPTT próf er víða fáanlegt og gefur nokkra vísbendingu um segavarnandi áhrif dabigatrans. Hins vegar hefur aPTT próf takmarkaða næmni og á ekki við til nákvæmrar mælingar á segavarnandi verkun, sérstaklega ekki þegar blóðþéttni dabigatrans er há. Þó að há aPTT gildi skuli túlka með varúð, benda há aPTT gildi til þess að sjúklingurinn sé blóðþynntur.

Almennt má ætla að þessar mælingar á segavarnandi verkun geti endurspeglad styrk dabigatrans og geti verið leiðbeinandi um mat á blæðingarhættu, þ.e.a.s. mælingar sem eru yfir 90. hundraðsmarki af dabigatran lágstyrk og storkupróf svo sem aPTT sem tekið er við lágstyrk (fyrir aPTT mörk sjá kafla 4.4, töflu 5) er talið tengjast aukinni blæðingarhættu.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti (SPAF)

Margfeldismeðaltal hástyrks dabigatrans í jafnvægi í plasma, mælt u.þ.b. 2 klst. eftir gjöf 150 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring, var um 175 ng/ml, á bilinu 117-275 ng/ml (25.-75. hundraðsmark). Margfeldismeðaltal lágstyrks (trough concentration) dabigatrans mælt við lágmark að morgni við lok skammtabils (þ.e. 12 klst. eftir 150 mg kvöldskammt af dabigatrani) var að

meðaltali 91,0 mg/ml, á bilinu 61,0-143 ng/ml (25.-75. hundraðsmark).

Hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum, sem fengu fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum með 150 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring,

- var 90. hundraðsmark plasmabéttni dabigatrans mældu við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt) um 200 ng/ml,
- ECT við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt), sem var hækkað um u.þ.b. 3-föld eðlileg efri mörk á við um 90. hundraðsmark ECT lengingar sem var 103 sekúndur,
- aPTT hlutfall hærra en 2-föld eðlileg efri mörk (aPTT lenging um u.þ.b. 80 sekúndur), við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt) endurspeglar 90. hundraðsmörkin sem fram komu.

Meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurteknu DVT og PE (DVT/PE)

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 150 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki var margfeldismeðaltal lágstyrks dabigatrans, mælt innan 10-16 klst. eftir skammt í lok skammtabils (þ.e. 12 klst. eftir 150 mg kvöldskammt af dabigatran), 59,7 ng/ml, á bilinu 38,6-94,5 ng/ml (25.-75. hundraðsmark). Við meðferð með 150 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki,

- var 90. hundraðsmark plasmabéttni dabigatrans mældu við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt), um 146 ng/ml,
- ECT við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt) sem var hækkað u.þ.b. 2,3-falt samanborið við grunnlínu á við um 90. hundraðsmark ECT lengingar sem var 74 sekúndur,
- 90. hundraðsmark aPTT við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt) var 62 sekúndur, sem myndi vera 1,8-falt samanborið við grunnlínu.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum á fyrirbyggjandi meðferð með 150 mg af dabigatran etexílati við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki.

Verkun og öryggi

Kynþáttur

Enginn klínískt mikilvægur munur vegna kynþáttar kom fram milli sjúklinga af hvítum, afrískum-amerískum, spænskum, japönskum eða kínverskum kynþætti.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti

Klínískar vísbindingar um verkun dabigatran etexílat eru fengnar úr RE-LY rannsókninni (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) sem er fjölsetra, fjölþjóðleg, slembuð, samanburðarburðarrannsókn með samhliða hópum og með tveimur mismunandi tvíblinduðum skömmtum af dabigatran etexílati (110 mg og 150 mg tvisvar á sólarhring) bornir saman við óblindaða skammta warfarins hjá sjúklingum með gáttatif í miðlungsmikilli eða mikilli hættu á heilaslagi og segareki í slagæðum. Megintilgangur þessarar rannsóknar var að ákvarða hvort dabigatran etexílat væri jafngóður kostur og warfarin við að fækka tilvikum samsetta endapunktsins, heilaslags og segareks í slagæðum. Tölfræðilegir yfirburðir voru einnig greindir.

Í RE-LY rannsókninni var samtals 18.113 sjúklingum slembiraðað, með meðalaldur 71,5 ár og meðal CHADS₂ skor 2,1. Af sjúklingaþýðinu voru 64 % karlar, 70 % voru af hvíta kynstofninum og 16 % voru af asískum kynstofni. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á warfarin var meðalhlutfall tíma á meðferðarbili (time in therapeutic range [TTR]) (INR 2-3) 64,4 % (miðgildi TTR 67 %).

RE-LY rannsóknin sýndi fram á að dabigatran etexílat, við skammta sem námu 110 mg tvisvar á sólarhring, er ekki síðri kostur en warfarin til að fyrirbyggja heilaslag og segarek í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif, með minni hættu á blæðingu innan höfuðkúpu, heildarblæðingu og

meiriháttar blæðingu. Skammturinn 150 mg tvisvar á sólarhring minnkar marktækt hættuna á blóðþurrðarheilaslagi og blæðingarheilaslagi, dauða af völdum æðasjúkdóma, blæðingu innan höfuðkúpu, og heildarblæðingu borið saman við warfarin. Tíðni meiriháttar blæðinga við þessa skammta var sambærileg við warfarin. Tíðni hjartadreps var lítilsháttar aukin með dabigatran etexílati 110 mg tvisvar á sólarhring og 150 mg tvisvar á sólarhring borið saman við warfarin (áhættuhlutfall 1,29; $p = 0,0929$ annars vegar og áhættuhlutfall 1,27; $p = 0,1240$ hins vegar). Með því að bæta eftirlit með INR minnkar ávinningur af dabigatran etexílati borið saman við warfarin.

Töflur 17-19 sýna upplýsingar um lykilniðurstöður hjá heildarþýðinu:

Tafla 17: Greining á fyrstu tilvikum heilaslags eða segareks í slagæðum (aðalendapunktur) á rannsóknartímanum í RE-LY.

	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarin
Slembiraðaðir sjúklingar	6.015	6.076	6.022
Heilaslag og/eða segarek í slagæðum			
Tíðni (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Áhættuhlutfall yfir warfarini (95 % öryggisbil)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-gildi yfirburðir	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% á við tíðni tilvika á ári

Tafla 18: Greining á fyrstu tilvikum blóðþurrðar- eða blæðingarheilaslags á rannsóknartímanum í RE-LY.

	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarin
Slembiraðaðir sjúklingar	6.015	6.076	6.022
Heilaslag			
Tíðni (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95 % öryggisbil)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-gildi	0,3553	0,0001	
Segarek í slagæðum			
Tíðni (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95 % öryggisbil)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-gildi	0,3099	0,1582	
Blóðþurrðarheilaslag			
Tíðni (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95 % öryggisbil)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-gildi	0,3138	0,0351	
Blæðingarheilaslag			
Tíðni (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95 % öryggisbil)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-gildi	0,0001	$< 0,0001$	

% á við tíðni tilvika á ári

Tafla 19: Greining lifunar hjá sjúklingum í tilvikum af hvaða orsökum sem er og tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma á rannsóknartímanum í RE-LY.

	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín
Slembiraðaðir sjúklingar	6.015	6.076	6.022
Dánartíðni af öllum orsökum			
Tíðni (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarín (95 % öryggisbil)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-gildi	0,1308	0,0517	
Dánartíðni vegna æðasjúkdóma			
Tíðni (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarín (95 % öryggisbil)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-gildi	0,2081	0,0430	

% á við tíðni tilvika á ári

Töflur 20-21 sýna niðurstöður aðalendapunkts varðandi verkun og öryggi í viðeigandi undirhópum:

Fyrir aðalendapunktinn, heilaslag og segarek í slagæðum greindust engir undirhópar (þ.e. aldur, þyngd, kyn, nýrnastarfsemi, kynþáttur og o.s.frv.) með frábrugðið áhættuhlutfall borið saman við warfarín.

Tafla 20: Áhættuhlutfall og 95 % öryggisbil fyrir heilaslag/segarek í slagæðum eftir undirhópum

Endapunktur	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarín	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarín
Aldur (ár)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ og < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL(ml/mín.)		
30 ≤ og < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ og < 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)

Varðandi aðalöryggisendapunktinn, meiriháttar blæðingu, skipti aldur máli varðandi meðferðaráhrif. Hlutfallsleg hættu á blæðingu með dabigatrani borið saman við warfarín jókst með hækkandi aldri. Hlutfallsleg áhætta var mest hjá sjúklingum ≥ 75 ára. Samhliða notkun blóðflöguhemjandi lyfjanna asetýlsalicýlsýru eða klópídógreis með bæði dabigatran etexílati og warfaríni um það bil tvöfaldaði hlutfall meiriháttar blæðinga. Við greiningu á undirhópum kom í ljós að nýrnastarfsemi og CHADS₂ skor hafði ekki mikilvæg áhrif hvað varðar meðferðaráhrif.

Tafla 21: Áhættuhlutfall og 95 % öryggisbil fyrir meiriháttar blæðingar eftir undirhópum

Endapunktur	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarín	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarín
Aldur (ár)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ og < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL(ml/mín.)		
30 ≤ og < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ og < 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)
Notkun asetýlsalicýlsýru	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Notkun klópídógreis	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (langtíma, fjölsetra framhaldsmeðferð með dabigatrani hjá sjúklingum með gáttatíf sem luku við RE-LY rannsóknina)

RE-LY framhaldsrannsóknin (RELY-ABLE) veitti viðbótar öryggisupplýsingar hjá hópi sjúklinga sem héldu áfram á sama skammti af dabigatran etexílati eins og gefinn var í RE-LY rannsókninni. Sjúklingar voru tækir í RELY-ABLE rannsóknina ef þeir höfðu ekki hætt að fullu á rannsóknarlyfjum þegar þeir komu í síðustu RE-LY rannsóknarheimsóknina. Sjúklingar sem voru þátttakendur héldu áfram að fá sama tvíblinda dabigatran etexílat skammtinn sem úthlutað var af handahófi í RE-LY rannsókninni í allt að 43 mánaða eftirfylgni eftir RE-LY (heildareftirfylgni RE-LY + RELY-ABLE tók 4,5 ár). 5.897 sjúklingar tóku þátt í rannsókninni og voru 49 % af sjúklingunum sem upphaflega fengu af handahófi dabigatran etexílat í RE-LY og 86 % af RELY-ABLE-tækum sjúklingum. Meðan á 2,5 ára viðbótarmeðferðinni stóð í RELY-ABLE með hámarksútsetningu í yfir 6 ár (heildarútsetning í RELY + RELY-ABLE) tókst að staðfesta langtíma öryggisprófil dabigatran etexílat fyrir báðar skammtastærðirnar, 110 mg tvisvar á dag og 150 mg tvisvar á dag. Ekki komu fram neinar nýjar öryggisupplýsingar.

Fjöldi tilvika, m.a. alvarlegar blæðingar og önnur blæðingartilvik, voru í samræmi við það sem sést hafði í RE-LY.

Upplýsingar úr rannsóknum án inngrips (non-interventional)

Í rannsókn án inngrips (GLORIA-AF) var upplýsingum um öryggi og verkun hjá nýgreindum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum (NVAF) sem fengu dabigatran etexílat í raunverulegum aðstæðum safnað framvirkt (í öðrum áfanga). Rannsóknin tók til 4.859 sjúklinga sem fengu dabigatran etexílat (55 % fengu 150 mg tvisvar á dag, 43 % fengu 110 mg tvisvar á dag, 2 % fengu 75 mg tvisvar á dag). Sjúklingum var fylgt eftir í 2 ár. CHADS₂ og HAS-BLED stigin voru að meðaltali 1,9 og 1,2, talið upp í sömu röð. Eftirfylgnitímabil á meðferð var að meðaltali 18,3 mánuðir. Meiriháttar blæðingar komu fram á 0,97 af hverjum 100 sjúklingaárum. Tilkynnt var um lífshættuleg blæðingartilvik á 0,46 af hverjum 100 sjúklingaárum, blæðingu innan höfuðkúpu á 0,17 af hverjum 100 sjúklingaárum og blæðingu í meltingarvegi á 0,60 af hverjum 100 sjúklingaárum. Heilaslag kom fyrir á 0,65 af hverjum 100 sjúklingaárum.

Í rannsókn án inngrips [Graham DJ et al., Circulation. 2015; 131: 157-164] hjá meira en 134.000 öldruðum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum (NVAF) í Bandaríkjunum (þar sem eftirfylgnitímabil á meðferð nam 37.500 sjúklingaárum), tengdist dabigatran etexílat (84 % sjúklinga fengu 150 mg tvisvar á dag, 16 % sjúklinga fengu 75 mg tvisvar á dag) minnkaðri hættu á blóðþurrðarheilaslagi (áhættuhlutfall 0,80; 95 % öryggisbil [CI] 0,67-0,96), blæðingu innan höfuðkúpu (áhættuhlutfall 0,34; CI 0,26-0,46) og dauðsföllum (áhættuhlutfall 0,86; CI 0,77-0,96) og aukinni hættu á blæðingum í meltingarvegi (áhættuhlutfall 1,28; CI 1,14-1,44) samanborið við warfarín. Enginn munur kom í ljós hvað varðar meiriháttar blæðingu (áhættuhlutfall 0,97, CI 0,88-1,07).

Þessar athuganir í raunverulegum aðstæðum eru í samræmi við staðfestar upplýsingar um öryggi og verkun fyrir dabigatran etexílat í RE-LY rannsókninni fyrir þessa ábendingu.

Sjúklingar sem fara í brennsluaðgerð með hjartapræðingu vegna gáttatífs

Framsýn, slembiröðuð, opin, fjölsetra könnunarrannsókn með blinduðu, miðlægu endapunktsmati (RE-CIRCUIT) var gerð hjá 704 sjúklingum sem voru í stöðugri segavarnarmeðferð. Í rannsókninni var gerður samanburður á órofinni meðferð með 150 mg af dabigatran etexílati tvisvar sinnum á sólarhring og órofinni meðferð með INR-leiðréttu warfaríni við brennsluaðgerð með hjartapræðingu vegna gáttatífskasta (paroxysmal) eða viðvarandi gáttatífs. Af 704 skráðum sjúklingum fóru 317 í brennsluaðgerð vegna gáttatífs í órofinni meðferð með dabigatrani og 318 fóru í brennsluaðgerð vegna gáttatífs í órofinni meðferð með warfaríni. Allir sjúklingar gengust undir ómskoðun á hjarta um vélinda (transesophageal echocardiogram, TEE) fyrir brennsluaðgerðina með hjartapræðingu. Meginniðurstaðan (meiriháttar blæðing metin samkvæmt ISTH viðmiðum) kom fram hjá 5 (1,6 %) sjúklingum í hópnum sem fékk dabigatran etexílat og 22 (6,9 %) sjúklingum í hópnum sem fékk warfarín (áhættuhlutfall -5,3 %, 95 % CI -8,4; -2,2; $P = 0,0009$). Ekkert tilvik slags/segareks í slagæðum/tímabundinnar blóðþurrðar í heila (TIA) (samsett) kom fram hjá hópnum sem fékk dabigatran etexílat og eitt tilvik (TIA) hjá hópnum sem fékk warfarín frá brennsluaðgerðinni og allt að 8 vikum eftir brennsluaðgerðina. Þessi könnunarrannsókn sýndi að dabigatran etexílat tengdist marktækri lækkun á hlutfalli meiriháttar blæðinga samanborið við INR-leiðrétt warfarín við brennsluaðgerðir.

Sjúklingar sem gengust undir kransæðavíkkun með stoðneti

Framsýn, slembiröðuð, opin rannsókn með blinduðum endapunkti (PROBE) (IIIb. stigs) til að meta tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati (110 mg eða 150 mg tvisvar á sólarhring) ásamt klópídógreli eða ticagrelori (P2Y12-blokki) í samanburði við þrílyfjameðferð með warfaríni (aðlagð að INR 2,0-3,0) ásamt klópídógreli eða ticagrelori og ASA var gerð hjá 2.725 sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengdist hjartalokusjúkdómum og gengust undir kransæðavíkkun með stoðneti (RE-DUAL PCI). Sjúklingum var slembiraðað til að fá tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 110 mg tvisvar á sólarhring, tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 150 mg tvisvar á sólarhring eða þrílyfjameðferð með warfaríni. Öldruðum sjúklingum utan Bandaríkjanna (≥ 80 ára fyrir öll lönd, ≥ 70 ára fyrir Japan) var slembiraðað í hópinn sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 110 mg eða í hópinn sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni. Aðal endapunkturinn var samsettur endapunktur meiriháttar blæðinga samkvæmt ISTH viðmiðum eða klínískt marktækt blæðingartilvik sem ekki var meiriháttar.

Nýgengi aðal endapunktsins var 15,4 % (151 sjúklingur) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 110 mg samanborið við 26,9 % (264 sjúklingar) hjá hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,52; 95 % CI 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ fyrir jafngildi (non-inferiority) og $P < 0,0001$ fyrir yfirburði (superiority)) og 20,2 % (154 sjúklingar) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 150 mg samanborið við 25,7 % (196 sjúklingar) hjá samsvarandi hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,72; 95 % CI 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ fyrir jafngildi og $P = 0,002$ fyrir yfirburði). Sem hluti af lýsandi greiningunum voru meiriháttar blæðingartilvik samkvæmt TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) matinu færri hjá báðum hópnum sem fengu tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati heldur en hjá hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni: 14 tilvik (1,4 %) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 110 mg samanborið við 37 tilvik (3,8 %) hjá hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,37; 95 % CI 0,20; 0,68; $P = 0,002$) og 16 tilvik (2,1 %) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 150 mg samanborið við 30 tilvik (3,9 %) hjá samsvarandi hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,51; 95 % CI 0,28; 0,93; $P = 0,03$). Báðir hóparnir sem fengu tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati höfðu lægri tíðni blæðinga innan höfuðkúpu en samsvarandi hópurnir sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni: 3 tilvik (0,3 %) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 110 mg samanborið við 10 tilvik (1,0 %) hjá hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,30; 95 % CI 0,08; 1,07, $P = 0,06$) og 1 tilvik (0,1 %) hjá hópnum sem fékk tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati 150 mg samanborið

við 8 tilvik (1,0 %) hjá samsvarandi hópnum sem fékk þrílyfjameðferð með warfaríni (HR 0,12; 95 % CI 0,02; 0,98; P = 0,047). Tíðni samsettra virkniendapunkta fyrir dauðsföll, segarek (hjartadrep, heillaslag eða segarek í slagæðum) eða ófyrirséð enduræðun (revascularization) hjá hópnum tveimur sem fengu tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati var ekki síðra en hjá hópnum sem fékk þrílyfja meðferð með warfaríni (13,7 % á móti 13,4 % talið upp í sömu röð, HR 1,04; 95 % CI: 0,84; 1,29, P = 0,0047 fyrir jafngildi). Enginn tölfræðilegur munur kom fram á einstökum þáttum virkniendapunkta á milli hópanna sem fengu tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati og þrílyfjameðferð með warfaríni.

Rannsóknin sýndi fram á að tvílyfjameðferð með dabigatran etexílati og P2Y12-blokka dró verulega úr hættu á blæðingu samanborið við þrílyfjameðferð með warfaríni, en var ekki síðri hvað varðar samsett tilvik segareks hjá sjúklingum með gáttatif sem gengust undir kransæðavíkkun með stoðneti.

Meðferð hjá fullorðnum við DVT og PE (DVT/PE meðferð)

Verkun og öryggi var rannsakað í tveimur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum rannsóknum með samhliða hópum sem voru með sama sniði (replicate studies), RE-COVER og RE-COVER II. Í þessum rannsóknum var gerður samanburður á dabigatran etexílat (150 mg tvisvar á sólarhring) og warfaríni (mark INR 2,0-3,0) hjá sjúklingum með brátt segarek í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegarek. Megintilgangur þessara rannsókna var að staðfesta hvort dabigatran etexílat væri ekki síðra en warfarín til að draga úr tilvikum aðalendapunkts sem fól í sér öll tilvik endurtekens segareks í djúplægum bláæðum með einkennum og/eða lungnasegareks og tengdra dauðsfalla innan 6 mánaða meðferðartímabils.

Í báðum rannsóknunum í heild, RE-COVER og RE-COVER II, var 5.153 sjúklingum slembiraðað og 5.107 fengu meðferð.

Meðferðarlengd með föstum skammti af dabigatrani var 174,0 dagar án eftirlits með blóðstorknun. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á meðferð með warfaríni var miðgildi tíma innan meðferðarbils (INR 2,0 til 3,0) 60,6 %.

Rannsóknirnar sýndu að meðferð með dabigatran etexílati 150 mg tvisvar á sólarhring var ekki síðri en meðferð með warfaríni (jafngildismörk fyrir RE-COVER og RE-COVER II: 3,6 fyrir áhættumismun og 2,75 fyrir áhættuhlutfall).

Tafla 22: Greining aðal- og aukaendapunkta verkunar (bláæðasegarek felur í sér segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegarek) til loka tímabils eftir meðferðarlok í RE-COVER og RE-COVER II rannsóknunum í heild

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín
Meðhöndlaðir sjúklingar	2.553	2.554
Endurtekið bláæðasegarek og dauðsföll tengd bláæðasegareki	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarín (95 % öryggisbil)	1,09 (0,77; 1,54)	
Aukaendapunktur		
Endurtekið bláæðasegarek með einkennum og dauðsföll af hvaða orsök sem er	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % öryggisbil	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Segamyndun í djúplægum bláæðum með einkennum	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % öryggisbil	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Lungnasegarek með einkennum	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % öryggisbil	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Dauðsföll sem tengjast bláæðasegareki	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % öryggisbil	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Dauðsföll af hvaða orsök sem er	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % öryggisbil	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Fyrirbyggjandi meðferð við endurtekinni DVT og PE (DVT/PE fyrirbygging)

Tvær slembaðar, tvíblindar rannsóknir með samhliða hópum voru gerðar hjá sjúklingum sem höfðu áður verið á segavarnarmeðferð. Sjúklingar sem voru teknir inn í RE-MEDY, rannsókn með samanburði við warfarín, höfðu þegar verið á meðferð í 3 til 12 mánuði og höfðu þörf fyrir frekari segavarnarmeðferð og sjúklingar sem voru teknir inn í RE-SONATE, rannsókn með samanburði við lyfleysu, höfðu þegar verið á meðferð með K-vítamínhemli í 6 til 18 mánuði.

Tilgangurinn með RE-MEDY rannsókninni var að bera öryggi og verkun dabigatran etexílat til inntöku (150 mg tvisvar sinnum á sólarhring) saman við warfarín (mark INR 2,0-3,0) í langtímameðferð og til að fyrirbyggja endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum með einkennum og/eða lungnasegarek. Alls var 2.866 sjúklingum slembiraðað og 2.856 sjúklingar fengu meðferð. Meðferðartími með dabigatran etexílati var á bilinu frá 6 til 36 mánuðir (miðgildi 534,0 dagar). Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á warfarín var miðgildi tíma á meðferðarbili (INR 2,0-3,0) 64,9 %.

RE-MEDY sýndi að meðferð með dabigatran etexílati 150 mg tvisvar á sólarhring var ekki síðri meðferð með warfaríni (jafngildismörk: 2,85 fyrir áhættuhlutfall og 2,8 fyrir áhættumismun).

Tafla 23: Greining aðal- og aukaendapunkta verkunar (bláæðasegarek felur í sér segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegarek) til loka tímabils eftir meðferðarlok í RE-MEDY rannsókninni

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Warfarín
Meðhöndlaðir sjúklingar	1.430	1.426
Endurtekið bláæðasegarek og dauðsföll tengd bláæðasegareki	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarín (95 % öryggisbil)	1,44 (0,78; 2,64)	
jafngildismörk	2,85	
Sjúklingar sem veiktust á 18 mánuðum	22	17
Uppsöfnuð áhætta eftir 18 mánuði (%)	1,7	1,4
Áhættumismunur samanborið við warfarín (%)	0,4	
95 % öryggisbil		
jafngildismörk	2,8	
Aukaendapunktur verkunar		
Endurtekið bláæðasegarek með einkennum og dauðsföll af hvaða orsök sem er	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % öryggisbil	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Segamyndun í djúplægum bláæðum með einkennum	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % öryggisbil	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Lungnasegarek með einkennum	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % öryggisbil	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Dauðsföll sem tengjast segareki í bláæð	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % öryggisbil	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Dauðsföll af hvaða orsök sem er	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % öryggisbil	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Tilgangur RE-SONATE rannsóknarinnar var að meta yfirburði dabigatran etexílat sammanborið við lyfleysu til að fyrirbyggja endurtekið bláæðasegarek með einkennum og/eða lungnasegarek hjá sjúklingum sem höfðu þegar lokið 6-18 mánaða meðferð með K-vítamínhemli. Áætluð meðferð var 6 mánuðir með 150 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring án þess að nauðsyn væri á eftirliti.

RE-SONATE sýndi að dabigatran etexílat hafði yfirburði yfir lyfleysu til að fyrirbyggja endurtekin tilvik bláæðasegareks með einkennum og/eða lungnasegareks, þ.m.t. dauðsföll af óþekktum orsökum með áhættuminnkun frá 5,6 % í 0,4 % (hlutfallsleg áhættuminnkun um 92 % byggt á áhættuhlutfalli) á meðferðartímabilinu ($p < 0,0001$). Allar auka- og næmisgreiningar á aðalendapunktinum og allir aukaendapunktur sýndu yfirburði dabigatran etexílat yfir lyfleysu.

Rannsóknin fól í sér áhorfseftirfylgnirannsókn í 12 mánuði eftir að meðferð var lokið. Eftir að meðferð með rannsóknarlyfinu var hætt héldust áhrifin fram að lokum eftirfylgnitímabilsins, sem benti til þess að upphafleg áhrif á meðferð með dabigatran etexílati væru viðvarandi. Engin afturkastsáhrif komu í ljós. Í lok eftirfylgnitímabilsins var tíðni bláæðasegarekstilvika hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dabigatran etexílati 6,9 % samanborið við 10,7 % í lyfleysuhópnum (áhættuhlutfall 0,61 (95 % öryggisbil 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tafla 24: Greining aðal- og aukaendapunkta verkunar (bláæðasegarek felur í sér segamyndun í djúplægum bláæðum og/eða lungnasegarek) til loka tímabils eftir meðferðarlok í RE-SONATE rannsókninni.

	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring	Lyfleysa
Meðhöndlaðir sjúklingar	681	662
Endurtekið bláæðasegarek með einkennum og tengd dauðsföll	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Áhættuhlutfall samanborið við lyfleysu (95 % öryggisbil)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-gildi fyrir yfirburði	< 0,0001	
Aukaendapunktur verkunar		
Endurtekið bláæðasegarek með einkennum og dauðsföll af hvaða orsök sem er	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % áhættuhlutfall	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Segamyndun í djúplægum bláæðum með einkennum	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % áhættuhlutfall	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Lungnasegarek með einkennum	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % öryggisbil	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Dauðsföll tengd bláæðasegareki	0 (0)	0 (0)
95 % öryggisbil	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Dauðsföll af óþekktum orsökum	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % öryggisbil	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Dauðsföll af hvaða orsök sem er	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % öryggisbil	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klínískar rannsóknir á fyrirbyggjandi meðferð gegn segareki hjá sjúklingum með gervihjartalokur

Í II. stigs rannsókn var skoðuð notkun dabigatran etexílat og warfaríns hjá alls 252 sjúklingum sem höfðu nýlega fengið gervihjartaloku (þ.e. í sömu sjúkrahúslegu) og hjá sjúklingum sem höfðu fengið gervihjartaloku fyrir meira en þremur mánuðum. Fleiri tilvik segareks (aðallega heilaslag og segamyndun við gervihjartaloku með eða án einkenna) og fleiri blæðingartilvik komu fram hjá þeim sem fengu dabigatran etexílat en þeim sem fengu warfarín. Hjá sjúklingum sem voru nýkomnir úr aðgerð var meiriháttar blæðing aðallega vegna blæðingar í gollurshúsi, einkum hjá sjúklingum sem byrjuðu fljótt (þ.e. á 3. degi) eftir hjartalokuskiptin á meðferð með dabigatran etexílati (sjá kafla 4.3).

Börn

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Pradaxa hjá öllum undirhópum barna fyrir ábendinguna fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum

DIVERSITY rannsóknin var gerð til að sýna fram á verkun og öryggi dabigatran etexílat samanborið við hefðbundna meðferð (standard of care, SOC) við segum og segareki í bláæðum hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Rannsóknin var hönnuð sem opin, slembiröðuð rannsókn með samhliða hópum til að meta jafngildi (non-inferiority). Sjúklingunum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort samsetningu af dabigatran etexílati sem hentaði hverjum aldurshópi (hylki, húðað kygni eða mixtúru, lausn) (skammtar aðlagðir að aldri og þyngd) eða hefðbundna meðferð sem samanstóð

af heparíni með lágan mólþunga (LMWH), K-vítamín hemlum (VKA) eða fondaparínuxi (1 sjúklingur 12 ára). Aðalendapunkturinn var samsettur endapunktur sjúklinga sem voru fullkomlega lausir við segamyndun, höfðu ekki fengið endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum eða látist vegna tilvika sem tengdust segum og segareki í bláæðum. Sjúklingar með virka heilahimnubólgu, heilabólgu og innankúpuígerð voru útilokaðir.

Alls var 267 sjúklingum slembiraðað. Af þeim fengu 176 sjúklingar meðferð með dabigatran etexílati og 90 sjúklingar fengu hefðbundna meðferð (1 slembiraðaður sjúklingur sem fékk ekki meðferð). 168 sjúklingar voru á aldrinum frá 12 ára til yngri en 18 ára, 64 sjúklingar á aldrinum frá 2 ára til yngri en 12 ára, og 35 sjúklingar voru yngri en 2 ára.

Af slembiröðuðu sjúklingunum 267 uppfyllti 81 sjúklingur (45,8 %) í dabigatran etexílat hópnum og 38 sjúklingar (42,2 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð skilyrðin fyrir samsettan aðalendapunkt (voru fullkomlega lausir við segamyndun, höfðu ekki fengið endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum eða látist vegna tilvika sem tengdust segum og segareki í bláæðum).

Samsvarandi hlutfallslegur munur sýndi fram á að meðferð með dabigatran etexílati var jafngild (non-inferiority) hefðbundinni meðferð. Almenn komu samkvæmar niðurstöður einnig fram hjá undirhópum: enginn marktækur munur var á áhrifum meðferðarinnar hjá undirhópnum sem flokkaðir voru eftir aldri, kyni, landsvæði og tilvist tiltekinna áhættuþátta. Í aldursflokkum þremur var hlutfall sjúklinga sem náðu aðalendapunkti verkunar í hópnum sem fengu meðferð með dabigatran etexílati og hefðbundna meðferð, talið upp í sömu röð, 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) hjá sjúklingum frá fæðingu til < 2 ára, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) hjá sjúklingum á aldrinum 2 til < 12 ára og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) hjá sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára.

Tilkynnt var um meiriháttar blæðingar hjá 4 sjúklingum (2,3 %) í dabigatran etexílat hópnum og 2 sjúklingum (2,2 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á tímanum fram að fyrstu meiriháttar blæðingunni. Þrjátíu og átta sjúklingar (21,6 %) í dabigatran etexílat arminum og 22 sjúklingar (24,4 %) í arminum sem fékk hefðbundna meðferð höfðu fengið blæðingartilvik, sem flest voru flokkuð sem minniháttar. Tilkynnt var um samsetta endapunktinn meiriháttar blæðingartilvik eða klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar (meðan á meðferð stóð) hjá 6 sjúklingum (3,4 %) í dabigatran etexílat hópnum og 3 sjúklingum (3,3 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Opin, einarma, fjölsetra, III. stigs framskyggn þýðisrannsókn á öryggi (1160.108) var framkvæmd til að meta öryggi dabigatran etexílat til að koma í veg fyrir endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Sjúklingar sem þörfuðust frekari blóðþynningar vegna tilvistar klínísku áhættuþátta eftir að hafa lokið upphafsmeðferð vegna staðfests bláæðasegareks (í að minnsta kosti 3 mánuði) eða eftir að hafa lokið DIVERSITY rannsókninni, máttu taka þátt í rannsókninni. Hæfir sjúklingar fengu skammta af dabigatran etexílat samsetningu sem hentaði hverjum aldurshópi og var aðlöguð að aldri og þyngd (hylki, húðað kyrni eða mixtúru, lausn), þar til klíníski áhættuþátturinn gekk til baka eða í að hámarki 12 mánuði. Aðalendapunktur rannsóknarinnar voru endurkoma sega og segareks í bláæðum, meiriháttar og minniháttar blæðingartilvik og dánartíðni (í heildina og tengd tilvikum segamyndunar eða segareks) eftir 6 og 12 mánuði. Tilvikin voru metin af sjálfstæðri blindaðri dómnefnd.

Alls tóku 214 sjúklingar þátt í rannsókninni; þeirra á meðal voru 162 sjúklingar í aldurshópi 1 (frá 12 ára fram að 18 ára aldri), 43 sjúklingar í aldurshópi 2 (frá 2 ára til fram að 12 ára aldri) og 9 sjúklingar í aldurshópi 3 (frá fæðingu fram að 2 ára aldri). Á meðferðartímabilinu fengu 3 sjúklingar (1,4 %) staðfest endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum á fyrstu 12 mánuðunum eftir upphaf meðferðar. Tilkynnt var um staðfest blæðingartilvik á meðferðartímabilinu hjá 48 sjúklingum (22,5 %) á fyrstu 12 mánuðunum. Flest blæðingartilvikin voru minniháttar. Hjá 3 sjúklingum (1,4 %) varð staðfest meiriháttar blæðingartilvik á fyrstu 12 mánuðunum. Hjá 3 sjúklingum (1,4 %) var tilkynnt um staðfesta klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar á fyrstu 12 mánuðunum. Engin dauðsföll áttu sér stað á meðferðartímabilinu. Á meðferðartímabilinu fengu 3 sjúklingar (1,4 %) blásegafótamein (post-thrombotic syndrome, PTS) eða versnun blásegafótameins á fyrstu 12 mánuðunum.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku umbrottnar dabigatran etexílat hratt og að fullu yfir í dabigatran, sem er virka formið í plasma. Klofnun forlyfsins dabigatran etexílat fyrir tilstilli esterasahvataðs vatnsrofs yfir í virkan þátt

dabigatrans er meginumbrotsleiðin. Nýting (absolute bioavailability) dabigatrans eftir inntöku Pradaxa var u.þ.b. 6,5 %.

Eftir að Pradaxa er gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum til inntöku, einkennast lyfjahlvörf dabigatrans í plasma af hraðri aukningu á plasmabéttni og C_{max} næst 0,5 til 2,0 klukkustundum eftir gjöf.

Frásög

Rannsókn sem gerð var til að meta frásög dabigatran etexíls eftir skurðaðgerð, 1-3 klukkustundum eftir aðgerð, sýndi tiltölulega hægt frásög í samanburði við frásög hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum með línulegu samhengi plasmabéttni yfir tíma án hárrar hámarksplasmabéttni. Hámarksplasmabéttni næst 6 klukkustundum eftir gjöf eftir skurðaðgerð vegna samverkandi þátta óháðra lyfinu svo sem deyfingar, meltingarfæralömunar og áhrifa skurðaðgerðar. Áframhaldandi rannsókn sýndi fram á að hægt eða seinkað frásög er yfirleitt aðeins til staðar á aðgerðardegi. Frásög dabigatrans er hratt og hámarksplasmabéttni næst 2 klukkustundum eftir gjöf lyfsins dagana eftir aðgerð.

Matur hefur ekki áhrif á aðgengi dabigatran etexíls en seinkar hámarksplasmabéttni um 2 klukkustundir.

C_{max} og AUC voru skammtaháð.

Aðgengi við inntöku getur verið aukið um 75 % eftir stakan skammt og 37 % við jafnvægi borið saman við viðmiðunarlyfjaformið hylki þegar kornin eru tekin án HPMC (hýdroxýprópýlmetýlsellulósa) hylkissskeljarinnar. Þess vegna skal alltaf gæta þess að HPMC hylkin séu heil við klíniska notkun til að forðast ótilætlað aukið aðgengi dabigatran etexíls (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Fram kom að binding dabigatrans við plasmaprótein hjá mönnum er lítil (34-35 %) og óháð þéttni. Dreifingarrúmmál dabigatrans 60-70 l var meira en heildarvatnsrúmmál líkamans sem bendir til miðlungsmikillar dreifingar dabigatrans í vefi.

Umbrot

Umbrot og útskilnaður dabigatrans voru rannsökuð eftir gjöf staks geislamerks skammts af dabigatrani í bláæð hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum. Eftir gjöf í bláæð skildist geislavirkni dabigatrans aðallega út í þvagi (85 %). Útskilnaður í saur var 6 % af gefnum skammti. Af heildargeislavirkninni höfðu á bilinu 88-94 % af gefnum skammti skilað sér 168 klukkustundum eftir gjöf skammtsins.

Dabigatran tengist og myndar lyfjafræðilega virk acýlgglúkúróníð. Fjórir stöðuísómerar, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acýlgglúkúróníð fyrirfinnast, hver þeirra er innan við 10 % af heildarmagni dabigatrans í plasma. Örlítið af öðrum umbrotsefnum voru aðeins greinanleg með mjög næmum greiningaraðferðum. Dabigatran útskilst aðallega á óbreyttu formi í þvagi, á hraða sem er u.þ.b. 100 ml/mín. sem samsvarar hraða gauklasíunar.

Brotthvarf

Plasmabéttni dabigatrans minnkar samkvæmt tveggja fasa ferli með lokahelmingunartíma að meðaltali 11 klst. hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum. Eftir endurtekna skammta sást 12-14 klst. lokahelmingunartími. Helmingunartíminn var óháður skammti. Helmingunartími er lengdur ef nýrnastarfsemi er skert eins og sést í töflu 25.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í I. stigs rannsókn var útsetning (AUC) fyrir dabigatrani eftir inntöku dabigatran etexíls u.þ.b. 2,7-falt hærra hjá fullorðnum sjálfboðaliðum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun á bilinu 30 og 50 ml/mín.) en hjá þeim sem ekki voru með skerta nýrnastarfsemi.

Hjá litlum hópi fullorðinna sjálfboðaliða með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 10-30 ml/mín.), var útsetning (AUC) fyrir dabigatrani u.þ.b. 6 sinnum meiri og helmingunartíminn u.þ.b. 2 sinnum lengri en kom fram hjá hópi sem ekki var með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Tafla 25: Helmingunartími heildar-dabigatrans hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjálfboðaliðum með skerta nýrnastarfsemi.

Gaukulsíunarhraði (CrCL,) [ml/mín.]	gMeðal (gCV %; bil) helmingunartími [klst.]
> 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)

Að auki var útsetning fyrir dabigatrani (við lág- og hágildi) metin í framsýnni, opinni, slembiraðaðri rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum, sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi (skilgreint sem kreatínínúthreinsun [CrCl] 15-30 ml/mín.) og fengu 75 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring.

Þessi meðferðaráætlun leiddi til þess að margfeldismeðaltal lágstyrks dabigatrans var 155 ng/ml (gCV sem nam 76,9 %) samkvæmt mælingu rétt fyrir gjöf næsta skammts og margfeldismeðaltal hástyrks var 202 ng/ml (gCV sem nam 70,6 %) samkvæmt mælingu tveimur klst. eftir gjöf síðasta skammts.

Úthreinsun dabigatrans með blóðskilun var rannsökuð hjá 7 fullorðnum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD), án gáttatífs. Skilun var gerð með 700 ml/mín. flæðishraða skilunarvökvans, tímalengdin var fjórar klukkustundir og hraði blóðflæðis var ýmist 200 ml/mín. eða 350-390 ml/mín. Þetta leiddi til þess að 50 % til 60 % af þéttni dabigatrans var fjarlægð, talið í sömu röð. Magn efnis sem hreinsast út með skilun er í réttu hlutfalli við hraða blóðflæðis upp að blóðflæðihraðanum 300 ml/mín. Seguvarnandi verkun dabigatrans minnkaði með minnkandi plasmabéttni og sambandið milli lyfjagjarfa og lyfhrifa breyttist ekki við blóðskilunina.

Miðgildi kreatínín úthreinsunar í RE-LY rannsókninni var 68,4 ml/mín. Næstum því helmingur (45,8 %) sjúklinganna í RE-LY rannsókninni var með kreatínín úthreinsun > 50 -< 80 ml/mín. Sjúklingar með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun milli 30 og 50 ml/mín.) voru að meðaltali með 2,29-falt hærri þéttni dabigatrans í plasma fyrir lyfjagjöf, og 1,81-falt hærri þéttni dabigatrans í plasma eftir lyfjagjöf, þegar þeir voru bornir saman við sjúklinga sem ekki höfðu skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 80 ml/mín.).

Miðgildi kreatínínúthreinsunar í RE-COVER rannsókninni var 100,3 ml/mín. 21,7 % sjúklinganna voru með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 50 < 80 ml/mín.) og 4,5 % sjúklinganna voru með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun á milli 30 og 50 ml/mín.). Sjúklingarnir sem voru með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi voru að meðaltali með 1,7-falt og 3,4-falt hærri plasmabéttni við jafnvægi fyrir skammt samanborið við sjúklinga sem voru með kreatínínúthreinsun > 80 ml/mín., talið upp í sömu röð. Í RE-COVER II voru gildi svipuð með tilliti til kreatínínúthreinsunar.

Miðgildi kreatínínúthreinsunar í RE-MEDY og RE-SONATE rannsóknunum var 99,0 ml/mín. og 99,7 ml/mín., talið upp í sömu röð. Hjá 22,9 % og 22,5 % sjúklinganna var kreatínínúthreinsun > 50-< 80 ml/mín., og 4,1 % og 4,8 % voru með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 50 ml/mín. í RE-MEDY og RE-SONATE rannsóknunum.

Aldraðir sjúklingar

Sértækar I. stigs rannsóknir á lyfjahvörfum hjá öldruðum sýndu 40 til 60 % aukningu á AUC og meira en 25 % aukningu á C_{max} í samanburði við unga einstaklinga.

Áhrif aldurs á útsetningu fyrir dabigatrani voru staðfest í RE-LY rannsókninni með u.þ.b. 31 % hærri

lágstyrk hjá þátttakendum ≥ 75 ára og u.þ.b. 22 % lægri lágstyrk hjá þátttakendum < 65 ára borið saman við þátttakendur milli 65 og 75 ára (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Engar breytingar á útsetningu fyrir dabigatrani komu fram hjá 12 fullorðnum einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (Child Pugh B) í samanburði við 12 einstaklinga í samanburðarhópi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Líkamsþyngd

Lágstyrkur dabigatrans var u.þ.b. 20 % lægri hjá fullorðnum sjúklingum með líkamsþyngd > 100 kg borið saman við 50-100 kg. Meirihluti (80,8 %) þátttakenda var í flokknum ≥ 50 kg og < 100 kg þar sem enginn skýr munur kom fram (sjá kafla 4.2 og 4.4). Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um fullorðna sjúklinga < 50 kg.

Kyn

Kvenkyns sjúklingar með gáttatif voru að meðaltali með 30 % hærri lágstyrk og þéttni eftir lyfjagjöf. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur

Enginn klínískt mikilvægur munur vegna kynþáttar kom fram milli sjúklinga af hvítum, afrískum-amerískum, spænskum, japönskum eða kínverskum kynþætti hvað varðar lyfjahvörf og lyfhrif dabigatrans.

Börn

Gjöf dabigatran etexílat til inntöku samkvæmt reikniritinu fyrir skömmtun samkvæmt aðferðarlýsingu leiddi til útsetningar sem var innan þeirra marka sem kom fram hjá fullorðnum með djúpbláæðastorku / lungnarek. Byggt á samsettri greiningu á upplýsingum um lyfjahvörf úr rannsóknunum DIVERSITY og 1160.108 reyndist margfeldismeðal fyrir lággildi útsetningar vera 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml og 99,1 ng/ml hjá 0 til < 2 ára, 2 til < 12 ára og 12 til < 18 ára hjá börnum með sega og segarek í bláæðum, talið upp í sömu röð.

Milliverkanir á lyfjahvörf

In vitro rannsóknir á milliverkunum sýndu hvorki hömlun né örvun á aðalísóensímum cýtókróms P450. Þetta hefur verið staðfest með *in vivo* rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem sýndu engar milliverkanir milli þessarar meðferðar og eftirfarandi virkra efna: atorvastatíns (CYP3A4), dígoxíns (P-glýkóprótein flutningsmilliverkun) og díklófenaks (CYP2C9).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Áhrif sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta byggðust á ýktum áhrifum lyfhrifa dabigatrans.

Áhrif á frjósemi kvendýra komu í ljós sem fækkun hreiðrana og aukningu á missi fyrir hreiðrun við 70 mg/kg skammt (5-föld útsetning í plasma sjúklinga). Við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður (5 til 10-föld útsetning í plasma sjúklinga) sást minnkun á líkamsþyngd fósturs og lífslíkum ásamt aukningu á fósturgöllum í rottum og kaninum. Í rannsóknum fyrir og eftir fæðingu sást aukning á tíðni fósturláta við skammta sem höfðu eituráhrif á móður (skammtur sem samsvarar fjórfaldri útsetningu í plasma sjúklinga).

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum sem gerð var á Han Wistar rottum voru blæðingartilvik tengd dánartíðni við svipaða útsetningu og þegar blæðingar sáust hjá fullorðnum dýrum. Bæði hjá fullorðnum og ungum rottum er dánartíðni talin tengjast ýktum lyfjafræðilegum áhrifum dabigatrans í

tengslum við beitingu vélræns afls við skömmtnun og meðhöndlun. Gögn úr rannsóknum á eiturverkunum hjá ungum bentu hvorki til aukins næmis fyrir eiturverkunum né til eiturverkana sem voru sértækar fyrir ung dýr.

Í ævilöngum eiturefnafræðilegum rannsóknum á rottum og músum hafa ekki komið fram nein merki um æxlismyndandi áhrif af völdum dabigatrans upp að hámarksskömmtnum sem nema 200 mg/kg.

Dabigatran, virki hluti dabigatran etexílat mesílat, er þrávirkir í umhverfinu.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Tartarsýra
Akasía
Hýprómellósi
Dímetikón 350
Talkúm
Hýdroxýprópýlsellulósi

Skel hylkis

Karragenan
Kalíumklóríð
Títantvíoxíð
Indígótín
Hýprómellósi

Svart prentblek

Shellak
Svart járnnoxíð
Kalíumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Þynnupakkning og glas

3 ár

Eftir að glasið er opnað skal nota lyfið innan 4 mánaða.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnupakkning

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Glas

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rifgataðar stakskammta álþynnur með 10×1 hörðu hylki. Hver askja inniheldur 10, 30 eða 60 hörð hylki.

Fjölþakking sem inniheldur 3 þakkingar af 60×1 hörðu hylki (180 hörð hylki). Hver stök þakking fjölþakkingarinnar inniheldur 6 rifgataðar stakskammta álþynnur með 10×1 hörðum hylki.

Fjölþakking sem inniheldur 2 þakkingar af 50×1 hörðu hylki (100 hörð hylki). Hver stök þakking fjölþakkingarinnar inniheldur 5 rifgataðar stakskammta álþynnur með 10×1 hörðum hylki.

Rifgataðar hvítar stakskammta álþynnur með 10×1 hörðu hylki. Hver askja inniheldur 60 hörð hylki.

Pólýprópýlenglas með skrúftappa sem inniheldur 60 hörð hylki.

Ekki er víst að allar þakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja á eftirfarandi leiðbeiningum þegar Pradaxa hylkin eru tekin úr þynnupakkningunni:

- Rífa á hverja staka þynnu af þynnuspjaldinu eftir rifgatalínunni.
- Fletta á álþynnunni aftan af spjaldinu og þá er hægt að fjarlægja hylkið.
- Ekki má þrýsta hörðu hylkjunum í gegnum álþynnuna á þynnupakkningunni.
- Ekki fletta álþynnunni af fyrir en nota á hart hylki.

Fylgja á eftirfarandi leiðbeiningum þegar hörð hylki eru tekin úr glasinu:

- Þrýstið á lokið og snúið til að opna.
- Eftir að hylkið hefur verið tekið úr glasinu á að setja lokið strax aftur á glasið og loka því vel.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. mars 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 08. janúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Pradaxa 20 mg húðað kyrni
Pradaxa 30 mg húðað kyrni
Pradaxa 40 mg húðað kyrni
Pradaxa 50 mg húðað kyrni
Pradaxa 110 mg húðað kyrni
Pradaxa 150 mg húðað kyrni

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 20 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 30 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 40 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 50 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Húðað kyrni.

Gulleitt húðað kyrni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við segum og segareki í bláæðum (VTE) og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum frá því að barnið er fært um að kyngja mjúkri fæðu fram að 18 ára aldri.

Sjá lyfjaform fyrir hvern aldurshóp í kafla 4.2.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Nota má Pradaxa húðuð kyrni handa börnum yngri en 12 ára strax og barnið er fært um að kyngja mjúkri fæðu. Pradaxa hylki má nota handa fullorðnum og börnum 8 ára og eldri sem geta gleypst hylkin í heilu lagi.

Þegar skipt er á milli lyfjaformanna gæti þurft að breyta ávísuðum skammti. Ávísa á skammtinum sem tilgreindur er í viðeigandi skömmtunartöflu fyrir lyfjaformið byggt á þyngd og aldri barnsins.

Við meðferð við segum og segareki í bláæðum hjá börnum skal hefja meðferð í kjölfar meðferðar með segavarnarlyfi til inndælingar í að minnsta kosti 5 daga. Til að koma í veg fyrir endurtekna sega og segarek í bláæðum skal hefja meðferð í kjölfar fyrri meðferðar.

Dabigatran etexílat húðað kyrni á að taka tvisvar á dag, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi, á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi. Bilið á milli skömmtunar þarf að vera eins nálægt 12 klukkustundum og mögulegt er.

Ráðlagður skammtur af dabigatran etexílat húðuðu kyni byggist þýngd og aldri sjúklingsins eins og sýnt er í töflum 1 og 2. Skammtinn skal aðlaga eftir þýngd og aldri þegar líður á meðferðina.

Ekki er hægt að veita ráðleggingar um skömmtun fyrir samsetningar þýngdar og aldurs sem ekki eru tilgreindar í skammtatöflunum.

Tafla 1: Stakir skammtar og heildardagskammtar af dabigatran etexílati í milligrömmum (mg) handa sjúklingum yngri en 12 mánaða. Skammtarnir miðast við þýngd í kílógrömmum (kg) og aldur sjúklingsins í mánuðum.

Samsetning þýngdar / aldurs		Stakur skammtur í mg	Heildardagskammtur í mg
Þýngd í kg	Aldur í MÁNUÐUM		
2,5 til < 3	4 til < 5	20	40
3 til < 4	3 til < 6	20	40
4 til < 5	1 til < 3	20	40
	3 til < 8	30	60
	8 til < 10	40	80
5 til < 7	0 til < 1	20	40
	1 til < 5	30	60
	5 til < 8	40	80
	8 til < 12	50	100
7 til < 9	3 til < 4	40	80
	4 til < 9	50	100
	9 til < 12	60	120
9 til < 11	5 til < 6	50	100
	6 til < 11	60	120
	11 til < 12	70	140
11 til < 13	8 til < 10	70	140
	10 til < 12	80	160
13 til < 16	10 til < 11	80	160
	11 til < 12	100	200

Hentugar samsetningar skammtapoka til að fá fram stöku skammtana sem ráðlagðir eru í skammtatöflunni er að finna hér fyrir neðan. Aðrar samsetningar eru mögulegar.

20 mg: Einn 20 mg skammtapoki

60 mg: Tveir 30 mg skammtapokar

30 mg: Einn 30 mg skammtapoki

70 mg: Einn 30 mg og einn 40 mg skammtapoki

40 mg: Einn 40 mg skammtapoki

80 mg: Tveir 40 mg skammtapokar

50 mg: Einn 50 mg skammtapoki

100 mg: Tveir 50 mg skammtapokar

Tafla 2: Stakir skammtar og heildardagskammtar af dabigatran etexílati í milligrömmum (mg) handa sjúklingum 1 árs til yngri en 12 ára. Skammtarnir miðast við þyngd í kílógrömmum (kg) og aldur sjúklingsins í árum.

Samsetning þyngdar / aldurs		Stakur skammtur í mg	Heildardagskammtur í mg
Þyngd í kg	Aldur í ÁRUM		
5 til < 7	1 til < 2	50	100
7 til < 9	1 til < 2	60	120
	2 til < 4	70	140
9 til < 11	1 til < 1,5	70	140
	1,5 til < 7	80	160
11 til < 13	1 til < 1,5	80	160
	1,5 til < 2,5	100	200
	2,5 til < 9	110	220
13 til < 16	1 til < 1,5	100	200
	1,5 til < 2	110	220
	2 til < 12	140	280
16 til < 21	1 til < 2	110	220
	2 til < 12	140	280
21 til < 26	1,5 til < 2	140	280
	2 til < 12	180	360
26 til < 31	2,5 til < 12	180	360
31 til < 41	2,5 til < 12	220	440
41 til < 51	4 til < 12	260	520
51 til < 61	5 til < 12	300	600
61 til < 71	6 til < 12	300	600
71 til < 81	7 til < 12	300	600
> 81	10 til < 12	300	600

Hentugar samsetningar skammtapoka til að fá fram stöku skammtana sem ráðlagðir eru í skammtatöflunni er að finna hér fyrir neðan. Aðrar samsetningar eru mögulegar

50 mg: Einn 50 mg skammtapoki	140 mg: Einn 30 mg og einn 110 mg skammtapoki
60 mg: Tveir 30 mg skammtapokar	180 mg: Einn 30 mg og einn 150 mg skammtapoki
70 mg: Einn 30 mg og einn 40 mg skammtapoki	220 mg: Tveir 110 mg skammtapokar
80 mg: Tveir 40 mg skammtapokar	260 mg: Einn 110 mg og einn 150 mg skammtapoki
100 mg: Tveir 50 mg skammtapokar	300 mg: Tveir 150 mg skammtapokar
110 mg: Einn 110 mg skammtapoki	

Mat á nýrnastarfsemi áður og meðan á meðferð stendur

Áður en meðferð er hafin skal reikna út áætlaðan gaukslíunarhraða (eGFR) með Schwartz-formúlunni (aðferð sem notuð er til að meta kreatínín skal staðfest af rannsóknarstofu á hverjum stað).

Meðferð með dabigatran etexílati hjá börnum með eGFR < 50 ml/mín./1,73 m² er frábending (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með eGFR ≥ 50 ml/mín./1,73 m² skulu fá meðferð með skammti samkvæmt töflum 1 og 2.

Meta skal nýrnastarfsemi við ákveðnar klínískar aðstæður meðan á meðferðinni stendur þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst eða versnað (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vöskvaskort, við samhliða notkun ákveðinna lyfja o.s.frv.).

Notkunartími

Meðferðartíma á að ákveða einstaklingsbundið byggt á mati á ávinningi og áhættu.

Gleymdur skammtur

Skammt af dabigatran etexílati sem hefur gleymst má taka allt að 6 klst. áður en áætlað er að taka næsta skammt. Sleppa á gleymdum skammti ef innan við 6 klst. eru að næsta áætlaða skammti. Aldrei má tvöfalda skammt til að bæta upp einstaka skammta sem gleymst hafa. Ef aðeins hluti af skammti hefur verið tekinn, má ekki reyna að gefa annan skammt á sama tíma heldur taka næsta skammt samkvæmt áætlun u.þ.b. 12 klukkustundum síðar.

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Ekki skal hætta meðferð með dabigatran etexílati án ráðgjafar læknis. Ráðleggja skal umönnunaraðilum að hafa samband við lækinn ef barnið sem er á meðferð fær einkenni frá meltingarfærum eins og meltingartruflanir (sjá kafla 4.8).

Skipt um meðferð

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

Mælt er með því að bíða í 12 klst. frá síðasta skammti áður en skipt er úr dabigatran etexílati yfir í segavarnarlyf til inndælingar (sjá kafla 4.5).

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á dabigatran etexílati 0-2 klst. áður en kominn er tími fyrir næsta skammt hinnar meðferðarinnar eða á þeim tíma sem á að hætta ef um er að ræða stöðuga meðferð (t.d. óþáttað heparín í bláæð) (sjá kafla 4.5).

Úr dabigatran etexílat meðferð í K-vítamínhemla (VKA):

Sjúklingar skulu byrja notkun K-vítamínhemla 3 dögum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat. Vegna þess að dabigatran etexílat getur haft áhrif á INR (international normalized ratio) mun INR endurspeglar betur verkun K-vítamínhemla eftir að meðferð með dabigatran etexílat hefur verið hætt í að minnsta kosti tvo daga. Þangað til skal túlka INR gildi með varúð.

Úr K-vítamínhemlum (VKA) í dabigatran etexílat meðferð:

Hætta skal meðferð með K-vítamínhemlinum. Gefa má dabigatran etexílat um leið og INR er < 2,0.

Lyfjagjöf

Lyfið er til inntöku.

Húðaða kyrnið á að blanda við fæðu fyrir inntöku og má aðeins nota með eplasafa eða einhverri af mjúku fæðunni sem nefnd er í leiðbeiningum fyrir lyfjagjöf. Eftir að lyfinu hefur verið blandað við fæðu eða eplasafa á að gefa það innan 30 mínútna. Húðaða kyrnið er ósamrýmanlegt við mjólk eða mjólkurafurðir.

Lyfið er ósamrýmanlegt við magaslöngur.

Ítarlegar leiðbeiningar um blöndun og notkun lyfsins er að finna í „Leiðbeiningar fyrir lyfjagjöf“ í fylgiseðlinum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- eGFR < 50 ml/mín./1,73 m² hjá börnum
- Virk blæðing af klínískri þýðingu.
- Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiriháttar blæðingu. Þetta getur falið í sér núverandi eða nýlega sáramyndun í meltingarvegi, illkynja æxli með mikla blæðingarhættu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega skurðaðgerð á heila, mænu eða augum, nýlega blæðingu innan höfuðkúpu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá,

- æðamissmíð, æðagúlpa eða meiri háttar afbrigðileika æða í mænu eða heila
- Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. óþáttuðu heparíni (UFH), heparíni með lágan mólþunga (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarin, rivaroxaban, apixaban o.s.frv.) nema undir sérstökum kringumstæðum. Þær eru þegar verið er að skipta um segavarnarlyfjameðferð (sjá kafla 4.2) eða þegar óþáttað heparín er gefið í skömmtum sem eru nauðsynlegir til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð (sjá kafla 4.5)
- Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómur sem er líklegt að hafi áhrif á lifun.
- Samhliða altæk (systemic) meðferð með eftirfarandi öflugum P-gp hemlum: ketókónazóli, cyklosporíni, itrakónazóli, dronedaroni og föstum samsettum skammti af glecaprevíri/pibrentasvíri (sjá kafla 4.5)
- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar (sjá kafla 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Nota á dabigatran etexilat með varúð við aðstæður þar sem aukin hættu er á blæðingu eða samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á blóðstorknun með því að hindra samloðun blóðflagna. Blæðing getur orðið hvar sem er meðan á meðferð stendur. Verði óútskýranleg lækun á gildum blóðrauða og/eða blóðkornaskilum eða blóðþrýstingi á að leita að blæðingarstað.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi sértæka viðsnúningslyfsins idarucizumabs hjá börnum, sem notað er við lífshættulegri blæðingu eða blæðingu sem ekki næst stjórn á hjá fullorðnum sjúklingum þegar þörf er á hröðum viðsnúningi á segavarnandi áhrifum dabigatrans. Blóðskilun getur fjarlægt dabigatran. Ferskt heilblóð eða ferskt frosið plasma, storkupáttapýkni (virkjuð eða ekki virkjuð), raðbrigða storkupáttur VIIa eða blóðflögupýkni eru aðrir mögulegir valkostir hjá fullorðnum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.9).

Hætta á blæðingu frá meltingarvegi eykst með notkun lyfja sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógreis og asetýlsalicýlsýru eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og jafnframt ef til staðar er vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði.

Áhættuþættir

Í töflu 3 er samantekt á þáttum sem geta aukið blæðingarhættu.

Tafla 3: Áhættuþættir sem geta aukið blæðingarhættu.

	Áhættuþáttur
Þættir sem auka þéttni dabigatrans í plasma	<u>Meiriháttar:</u> • Öflugir P-gp hemlar (sjá kafla 4.3 og 4.5) • Samhliða notkun með vægum til í meðallagi öflugum P-gp hemlum (t.d. amíódaróni, verapamíli, kínidíni og ticagrelori, sjá kafla 4.5)
Milliverkanir vegna lyfhrifa (sjá kafla 4.5)	• Asetýlsalicýlsýra og önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógreil • Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) • SSRI eða SNRI lyf • Önnur lyf sem geta truflað blóðstorknun
Sjúkdómar / aðgerðir sem fylgir sérstaklega mikil blæðingarhætta	• Meðfæddar eða áunnar truflanir á storknun • Blóðflagnafæð eða starfrænir gallar á blóðflögum • Nýleg taka vefjasýnis, meiriháttar áverki • Hjartapelsbólga af völdum baktería • Vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði

Samtímis notkun dabigatran etexílat og P-gp hemla hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum en getur aukið hættuna á blæðingu (sjá kafla 4.5).

Varúðarreglur og viðbrögð við blæðingarhættu

Hvað varðar viðbrögð við fylgikvillum blæðinga, sjá einnig kafla 4.9.

Mat á ávinningi og áhættu

Ef fram koma sár, sjúkdómsástand, aðgerðir og/eða lyfjameðferð (eins og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), blóðflöguhemjandi lyf, SSRI og SNRI lyf, sjá kafla 4.5) sem marktækt eykur hættuna á meiriháttar blæðingu þarf vandlega að meta ávinning á móti áhættu. Einungis á að gefa dabigatran etexílat ef ávinningurinn er meiri en blæðingarhættan.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn með áhættuþætti, þar með talið sjúklinga með virka heilahimmubólgu, heilabólgu og innankúpuígerð (sjá kafla 5.1). Hjá þessum sjúklingum á einungis að gefa dabigatran etexílat ef væntanlegur ávinningur er meiri en blæðingarhættan.

Nákvæmt klínískt eftirlit

Mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti með einkennum blæðinga eða blóðleysis á meðferðartímanum, sérstaklega ef áhættuþættir fylgjast að (sjá töflu 3 hér að ofan). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar dabigatran etexílat er gefið samhliða verapamíli, amíódaróni, kínidíni eða klarítrómýsini (P-gp hemlum) og sér í lagi ef um er að ræða blæðingu, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Mælt er með nánú eftirliti með vísbendingum um blæðingar hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (sjá kafla 4.5).

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

Sjúklingar sem fá bráða nýrnabilun verða að hætta á meðferð með dabigatran etexílati.

Eigi alvarlegar blæðingar sér stað skal hætta meðferð og finna uppruna blæðingarinnar. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi sértæka viðsnúningslyfsins (idarucizumab) fyrir dabigatran hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægt dabigatran.

Niðurstöður storkumælinga

Þrátt fyrir að almennt þurfi ekki að hafa reglulegt eftirlit með blóðþynningu af völdum lyfsins, getur mæling á blóðþynningu tengdri dabigatrani reynst hjálpleg til að greina of mikla útsetningu fyrir dabigatrani þegar viðbótaráhættuþættir eru til staðar.

Þynntur trombíními (diluted Thrombin Time (dTT)), ecarin storkutími (ecarin clotting time (ECT)) og virkjaður tromboplastíními (activated partial thromboplastin time (aPTT)) geta veitt gagnlegar upplýsingar, en niðurstöður þeirra skal túlka með varúð vegna breytileika milli prófana (sjá kafla 5.1). INR (international normalised ratio) mæling er óáreiðanleg hjá sjúklingum á dabigatran etexílat meðferð og greint hefur verið frá fölskum jákvæðum INR hækkunum. Því á ekki að gera INR mælingar.

Tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi hjá börnum sem geta tengst aukinni blæðingarhættu eru ekki þekkt.

Notkun fibrínleysandi lyfja í meðferð við bráðu heilaslagi vegna blóðþurrðar

Íhuga má notkun fibrínleysandi lyfja í meðferð við bráðu heilaslagi vegna blóðþurrðar ef gildi dTT, ECT eða aPTT hjá sjúklingum mælist innan eðlilegra efri marka (ULN) samkvæmt staðbundnum viðmiðunarmörkum.

Skurðaðgerðir og inngríp

Sjúklingar á meðferð með dabigatran etexílati sem gangast undir skurðaðgerðir eða ífarandi aðgerðir eru í aukinni hættu á blæðingu. Því geta inngríp með skurðaðgerðum kallað á að notkun dabigatran etexílati sé hætt tímabundið.

Gæta skal varúðar þegar meðferð er hætt tímabundið vegna inngrípa og hafa verður eftirlit með blóðþynningu. Útskilnaður dabigatrans hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi getur tekið lengri tíma (sjá kafla 5.2). Þetta skal íhuga fyrir hvaða inngríp sem er. Í slíkum tilvikum getur storkupróf (sjá kafla 4.4 og 5.1) hjálpað til við að ákveða hvort stöðvun blæðingar sé enn ófullkomin.

Bráðaskurðaðgerð eða brýn aðgerð

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexílati.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi sértæka viðsnúningslyfsins (idarucizumab) fyrir dabigatran hjá börnum. Blóðskilun getur fjarlægð dabigatran.

Meðalbráðar skurðaðgerðir/inngríp

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexílati. Skurðaðgerð/inngrípi á að fresta ef mögulegt er þar til a.m.k. 12 klst. eru frá síðasta skammti. Ef ekki er hægt að fresta skurðaðgerð getur blæðingarhætta aukist. Blæðingarhættu ætti að vega á móti hversu brátt inngrípið þarf að vera.

Valfrjálsar skurðaðgerðir

Ef hægt er á að stöðva meðferð með dabigatran etexílati a.m.k. 24 klst. fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir. Hjá sjúklingum í meiri hættu á blæðingu eða við meiriháttar skurðaðgerð, þar sem þörf gæti verið á að stöðva blæðingar alveg, skal íhuga að stöðva meðferð með dabigatran etexílati 2-4 sólarhringum fyrir skurðaðgerð.

Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá börnum er að finna í töflu 4.

Tafla 4: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá börnum

Nýrnastarfsemi (eGFR í ml/mín./1,73 m ²)	Stöðva skal meðferð með dabigatrani fyrir valfrjálsar skurðaðgerðir
> 80	24 klst. áður
50 - 80	2 sólarhringum áður
< 50	Þessir sjúklingar hafa ekki verið rannsakaðir (sjá kafla 4.3).

Mænudeyfing/utanbastsdeyfing/mænustunga

Aðgerðir eins og mænudeyfing geta krafist þess að blóðstorkuferlið virki fullkomlega.

Hættan á myndun margúls í utanbasti eða í mænu getur verið aukin vegna áverka eða endurtekinna ástungna og vegna langvarandi notkunar utanbastsleggjar. Eftir að leggur er fjarlægður skulu líða a.m.k. 2 klst. áður en fyrsti skammturinn af dabigatran etexílati er gefinn. Hafa þarf eftirlit með stuttu millibili hjá þessum sjúklingum með tilliti til einkenna frá taugakerfi og einkenna um margúl í utanbasti eða í mænu.

Tímabil eftir aðgerð

Halda skal áfram / hefja meðferð með dabigatran etexílati á ný eins fljótt og auðið er eftir ífarandi aðgerð eða inngríp með skurðaðgerð, að því gefnu að klínískar aðstæður leyfi og að fullnægjandi

stöðvun blæðingar hafi náðst.

Sjúklinga í blæðingarhættu eða sjúklinga í hættu á of mikilli útsetningu (sjá töflu 3) á að meðhöndla með varúð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Sjúklingar í mikilli lífshættu við aðgerð og með innri áhættuþætti fyrir blóðsegamyndun

Takmörkuð gögn eru til um virkni og öryggi dabigatran etexílat hjá þessum sjúklingum og skal því meðhöndla þá með varúð.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með hækkuð lifrarensím > 2 -föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir frá þátttöku í aðalrannsóknunum. Engin reynsla liggur fyrir af meðferð hjá þessum undirhópi sjúklinga og er því ekki mælt með notkun dabigatran etexílat hjá þessum hópi. Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómur sem er líklegt að hafi áhrif á lifun eru frábendingar fyrir notkun lyfsins (sjá kafla 4.3).

Milliverkun við P-glýkóprótein virkja

Búast má við að samhliða notkun með P-glýkóprótein virkjum minnki þétni dabigatrans í plasma og ber að varast notkun þeirra (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

Ekki er mælt með notkun segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þ.m.t. dabigatran etexilat handa sjúklingum með sögu um segamyndun sem hafa verið greindir með andfosfólípíð heilkenni. Meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku með beina verkun getur verið tengd við aukna tíðni á endurtekinni segamyndun samanborið við meðferð með K-vítamín hemlum, einkum hjá sjúklingum sem eru með þrjár jákvæðar mælingar (fyrir andstorkulúpusi, andkardíólípín mótefnum og anti-beta 2-glycoprotein I mótefnum).

Sjúklingar með virkt krabbamein

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi hjá börnum með virkt krabbamein.

Tiltekin börn

Hjá tilteknum börnum, t.d. sjúklingum með sjúkdóm í smáþörmum sem getur haft áhrif á frásog, skal íhuga notkun segavarnarlyfs sem gefið er utan meltingarveggar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Milliverkanir milli flutningskerfa

Dabigatran etexílat er hvarfefni útflæðisdælu P-glýkópróteins. Búast má við að samhliða gjöf P-glýkóprótein hemla (sjá töflu 5) leiði til aukinnar þétni dabigatrans í plasma.

Hafi ekki verið mælt fyrir um annað er þörf á nákvæmu klínísku eftirliti (með einkennum blæðinga eða blóðleysis) þegar dabigatran er gefið samhliða öflugum P-glýkóprótein hemlum. Sjá einnig kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Tafla 5: Milliverkanir milli flutningskerfa

<u>P-gp hemlar</u>	
Samhliða notkun er frábending (sjá kafla 4.3)	
Ketókónazól	Ketókónazól hækkaði heildar dabigatran $AUC_{0-\infty}$ gildi 2,38-falt og C_{max} gildi 2,35-falt eftir stakan 400 mg skammt til inntöku og 2,53-falt og 2,49-falt eftir endurtekna skammta af 400 mg ketókónazóli til inntöku einu sinni á sólarhring.
Dronedaron	Þegar dabigatran etexílat og dronedaron voru gefin á sama tíma jukust $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} gildi dabigatrans í heild u.þ.b. 2,4-falt og 2,3-falt, talið upp í sömu röð, eftir endurtekna 400 mg skammta af dronedaroni tvisvar á sólarhring og u.þ.b. 2,1-falt og 1,9-falt, talið upp í sömu röð, eftir stakan 400 mg skammt.
Itrakónazól, cyklosporin	Samkvæmt <i>in vitro</i> niðurstöðum má búast við svipuðum áhrifum og með ketókónazóli.
Glecaprevír/pibrentasvír	Sýnt hefur verið fram á að samhliða notkun á dabigatran etexílati og föstum samsettum skammti af P-gp hemlunum glecaprevíri/pibrentasvíri eykur útsetningu fyrir dabigatrani og getur aukið hættu á blæðingu.
Samhliða notkun ekki ráðlögð	
Takrolímús	<i>In vitro</i> hefur verið sýnt fram á að takrolímús hefur svipuð hömlunaráhrif á P-glýkóprótein og koma fram hjá itrakónazóli og cyklosporini. Dabigatran etexílat hefur ekki verið klínískt rannsakað með takrolímús. Hins vegar benda takmörkuð klínísk gögn varðandi annað P-glýkóprótein hvarfefni (everólímús) til þess að hömlun takrolímús á P-glýkóprótein sé minni en sést hjá öflugum P-glýkóprótein hemlum.
Gæta skal varúðar við samhliða notkun (sjá kafla 4.4)	
Verapamíl	Þegar dabigatran etexílat (150 mg) var gefið með verapamíli til inntöku, hækkaði C_{max} og AUC fyrir dabigatran en umfang breytingarinnar er mismunandi eftir tímasetningu lyfjagjafar og lyfjaformi verapamíls (sjá kafla 4.4). Mesta hækkun dabigatran útsetningar sást við fyrsta skammt af verapamíli í lyfjaformi með hraða losun (immediate release) sem var gefið einni klst. fyrir inntöku dabigatran etexílat (hækkun á C_{max} u.þ.b. 2,8-föld og AUC u.þ.b. 2,5-föld). Áhrifin voru stigminnkandi við gjöf lyfjaforms með lengdan losunarhraða (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,9-föld og AUC u.þ.b. 1,7-föld) eða við gjöf endurtekinnna skammta af verapamíli (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,6-föld og AUC u.þ.b. 1,5-föld). Engar mikilvægar milliverkanir sást þegar verapamíl var gefið 2 klst. eftir dabigatran etexílat (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,1-föld og AUC u.þ.b. 1,2-föld). Skýringin á þessu er sú að frásogi dabigatrans er lokið eftir 2 klst.
Amíódarón	Þegar dabigatran etexílat var gefið samhliða stökum 600 mg skammti til inntöku af amíódaróni voru umfang og hraði frásogs amíódaróns og meginumbrotsefnis þess, DEA, nánast óbreytt. AUC og C_{max} dabigatran etexílat jukust u.þ.b. 1,6-falt og 1,5-falt, talið upp í sömu röð. Vegna langs helmingunartíma amíódaróns gæti möguleikinn á milliverkun

	verið til staðar nokkrum vikum eftir að töku amíódaróns er hætt (sjá kafla 4.4).
Kínidín	Kínidín var gefið í skammtinum 200 mg á 2 klst. fresti að heildarskammti sem nam 1.000 mg. Dabigatran etexílat var gefið tvisvar á sólarhring í 3 daga samfelld, á þriðja deginum annaðhvort með eða án kínidíns. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi hækkuðu að meðaltali 1,53-falt og 1,56-falt, talið upp í sömu röð, við samhliða notkun kínidíns (sjá kafla 4.4).
Klarítrómýsín	Þegar klarítrómýsín (500 mg tvisvar á sólarhring) var gefið ásamt dabigatran etexílati heilbrigðum sjálfboðaliðum sást hækkun á AUC sem var u.þ.b. 1,19-föld og C_{max} u.þ.b. 1,15-föld.
Ticagrelor	Þegar stakur skammtur af 75 mg dabigatran etexílati var gefinn samtímis 180 mg hleðsluskammti af ticagrelori, jókst AUC 1,73-falt og C_{max} 1,95-falt, talið upp í sömu röð, fyrir dabigatran. Eftir endurtekna skammta af ticagrelori 90 mg tvisvar á sólarhring jókst útsetning fyrir dabigatrani, C_{max} 1,56-falt og AUC 1,46-falt, talið upp í sömu röð. Samhliða gjöf 180 mg hleðsluskammts af ticagrelori og 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi) jók $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran 1,49-falt og 1,65-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Þegar 180 mg hleðsluskammtur af ticagrelori var gefinn 2 klst. eftir 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi) minnkaði aukning $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran í 1,27-falt og 1,23-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Mælt er með þessari seinkuðu gjöf á hleðsluskammti ticagrelors. Samhliða gjöf 90 mg af ticagrelori tvisvar sinnum á sólarhring (viðhaldsskammtur) og 110 mg af dabigatran etexílati jók aðlagð $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran 1,26-falt og 1,29-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu.
Posakónazól	Posakónazól hemur einnig P-glýkóprótein að einhverju leyti en hefur ekki verið klínískt rannsakað. Gæta skal varúðar þegar dabigatran etexílat er gefið samhliða posakónazóli.
<u>P-glýkóprótein virkjar</u>	
Forðast skal samhliða notkun	
t.d. rifampisín, jóhannesarjurt (St. John's wort, Hypericum perforatum), karbamazepín eða fenytoín	Búast má við að samhliða gjöf minnki þéttni dabigatrans. Lyfjagjöf, á undan notkun dabigatrans, með virkjanum rifampisíni í skammtinum 600 mg einu sinni á sólarhring í 7 sólarhringa minnkaði heildar hámarksgildi dabigatrans og heildarútsetningu um 65,5 % og 67 %, talið upp í sömu röð. Örvandi áhrifin minnkuðu, sem leiddi til þess að útsetning fyrir dabigatrani var nálægt viðmiðunargildinu 7 sólarhringum eftir að meðferð með rifampisíni var hætt. Frekari aukning á aðgengi sást ekki eftir 7 sólarhringa til viðbótar.
<u>Próteasahemlar eins og ritonavír</u>	
Samhliða notkun ekki ráðlögð	
t.d. ritonavír og samsetning þess með	Hafa áhrif á P-glýkóprótein (annaðhvort sem hemlar eða virkjar). Þeir hafa ekki verið rannsakaðir og er því samhliða notkun þeirra með

öðrum próteasahemlum	dabigatran etexílati ekki ráðlögð.
<i>P-glýkóprótein hvarfefni</i>	
Dígoxín	Í rannsókn sem gerð var á 24 heilbrigðum einstaklingum sem fengu dabigatran etexílat samhliða dígoxíni komu ekki fram breytingar á dígoxíni og engar mikilvægar breytingar á útsetningu fyrir dabigatrani sáuð.

Segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Engin eða takmörkuð reynsla er af meðferð með eftirfarandi lyfjum samtímis meðferð með dabigatran etexílati sem getur aukið blæðingarhættu: segavarnarlyf eins og óþáttað heparín, heparín með lágan mólþunga og heparínafleiður (fondaparinux, desirúðin), segaleysandi lyf og vítamín-K hemlar, rivaroxaban eða önnur segavarnarlyf til inntöku (sjá kafla 4.3) og lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og GPIIb/IIIa viðtaka hemlar, tíklópídín, prasugrel, ticagrelor, dextran og súlfínprázón (sjá kafla 4.4).

Gefa má óþáttað heparín í skömmtum sem þarf til að halda bláæðaleggjum eða slagæðaleggjum opnum hjá sjúklingnum (sjá kafla 4.3).

Tafla 6: Milliverkanir við segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Bólguþandi gígatlyf (NSAID)	Bólguþandi gígatlyf gefin í stuttan tíma til verkjastillingar hafa ekki reynst tengjast aukinni blæðingarhættu þegar þau eru gefin samhliða dabigatran etexílati. Við langtíma notkun í III. stigs klínískri rannsókn þar sem dabigatran var borið saman við warfarin við að koma í veg fyrir heilaslag hjá sjúklingum með gáttatíf (RE-LY), jók notkun bólguþandi gígatlyfja blæðingarhættu um u.þ.b. 50 % með bæði dabigatran etexílati og warfarini.
Klópídógrell	Hjá ungum heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum leiddi samhliða gjöf dabigatran etexílat og klópídógrells ekki til frekari lengingar á blæðingartíma háráðablóðs borið saman við klópídógrell einlyfjameðferð. Að auki reyndust $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi fyrir dabigatran og storkuáhrif fyrir tilstilli dabigatrans eða hömlun á samloðun blóðflagna fyrir tilstilli klópídógrells í meginatriðum vera óbreytt þegar samsett meðferð var borin saman við einlyfjameðferð hvors lyfs fyrir sig. Með hleðsluskammti sem nam 300 mg eða 600 mg af klópídógrelli jókst $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi fyrir dabigatran um u.þ.b. 30-40 % (sjá kafla 4.4).
Asetýlsalicýlsýra	Samhliða gjöf asetýlsalicýlsýru og 150 mg dabigatran etexílat tvisvar á sólarhring getur aukið blæðingarhættu frá 12 % í 18 % með 81 mg asetýlsalicýlsýru og í 24 % með 325 mg asetýlsalicýlsýru (sjá kafla 4.4).
Heparín með lágan mólþunga (LMWH)	Samhliða notkun heparíns með lágan mólþunga, eins og enoxaparíns, með dabigatran etexílati hefur ekki verið sérstaklega rannsökuð. Eftir að skipt var úr 3 daga meðferð með 40 mg enoxaparín einu sinni á sólarhring undir húð, var útsetning fyrir dabigatrani lítilsháttar minni 24 klst. eftir síðasta skammt af enoxaparíni en eftir að dabigatran etexílat var gefið eitt og sér (stakur 220 mg skammtur). Hærri and-FXa/FIIA virkni sást eftir gjöf dabigatran etexílat með enoxaparín formeðferð miðað við eftir meðferð með dabigatran etexílati eingöngu. Þetta er álitid vera vegna yfirfærsluáhrifa enoxaparín meðferðar og er ekki talið klínískt mikilvægt. Önnur blóðþynningarpróf tengd dabigatrani voru ekki marktækt breytt við formeðferð með enoxaparíni.

Aðrar milliverkanir

Tafla 7: Aðrar milliverkanir

<u>Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI) eða sérhæfðir serótónín norepinefrín endurupptöku hemlar (SNRI)</u>	
SSRI og SNRI lyf	SSRI og SNRI lyf juku blæðingarhættu hjá öllum meðferðarhópunum í III. stigs klínískri rannsókn þar sem dagibatran var borið saman við warfarin í fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi hjá sjúklingum með gáttatif (RE-LY).
<u>Lyf sem hafa áhrif á sýrustig í maga</u>	
Pantóprazol	Þegar Pradaxa var gefið samhliða pantóprazóli lækkaði AUC gildi dabigatrans um u.þ.b. 30 %. Pantóprazol og aðrir prótónpumpuhamlar (PPI) voru gefnir samhliða Pradaxa í klínískum rannsóknum og virtist samhliða gjöf prótónpumpuhamla ekki minnka verkun Pradaxa.
Ranitidín	Þegar ranitidín var gefið samhliða dabigatran etexílati hafði það engin klínískt marktæk áhrif á frásog dabigatrans.

Milliverkanir tengdar umbrotaleiðum dabigatran etexílat og dabigatrans

Dabigatran etexílat og dabigatran umbrotna ekki fyrir tilstilli cýtókróm P450 kerfisins og höfðu engin áhrif *in vitro* á cýtókróm P450 ensím úr mönnum. Því er ekki búist við milliverkunum milli skyldra lyfja og dabigatrans.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með Pradaxa stendur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Pradaxa á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Pradaxa ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif dabigatrans á ungbörn á brjósti. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Pradaxa stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi notkun hjá mönnum.

Í dýrarannsóknum hafa sést áhrif á frjósemi kvendýra sem fækkun hreiðrana og aukningu á missi fyrir hreiðrun við 70 mg/kg skammt (5-föld útsetning í plasma sjúklinga). Engin önnur áhrif á frjósemi kvendýra sást. Engin áhrif á frjósemi karla komu í ljós (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dabigatran etexílat hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Dabigatran etexílat hefur verið metið í klínískum rannsóknum hjá u.þ.b. 64.000 sjúklingum; þar af fengu u.þ.b. 35.000 sjúklingar meðferð með dabigatran etexílati. Öryggi dabigatran etexílat sem meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum var rannsakað í tveimur III. stigs rannsóknum (DIVERSITY og 1160.108). Alls höfðu 328 börn fengið meðferð með dabigatran etexílati. Sjúklingarnir fengu dabigatran etexílat samsetningu sem hentaði hverjum aldurshópi í skömmtum sem aðlagðir höfðu verið að aldri og þyngd.

Búist er við að öryggi hjá börnum sé í heildina það sama og hjá fullorðnum.

Alls fengu 26 % barna sem fengu meðferð með dabigatran etexílati við segum og segareki í bláæðum og sem forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum aukaverkanir.

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Tafla 8 sýnir aukaverkanir sem komu fram í rannsóknum á meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum. Þær eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 8: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum / Staðlað heiti.	Tíðni
	Meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum
Blóð og eitlar	
Blóðleysi	Algengar
Minnkaður blóðrauði	Sjaldgæfar
Blóðflagnafæð	Algengar
Lækkuð blóðkornaskil	Sjaldgæfar
Daufkyrningafæð	Sjaldgæfar
Kyrningaburrð	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	
Lyfjaofnæmi	Sjaldgæfar
Útbrot	Algengar
Kláði	Sjaldgæfar
Bráðaofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt
Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
Ofsakláði	Algengar
Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	
Blæðing innan höfuðkúpu	Sjaldgæfar
Æðar	
Margúll	Algengar
Blæðing	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Blóðnasir	Algengar
Blóðhósti	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	

Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar
Kviðverkir	Sjaldgæfar
Niðurgangur	Algengar
Meltingartruflun	Algengar
Ógleði	Algengar
Blæðing frá endaparmi	Sjaldgæfar
Blæðing frá gyllinæð	Tíðni ekki þekkt
Sár í meltingarvegi, þ.m.t. sár í vélinda	Tíðni ekki þekkt
Maga- og vélindabólga	Sjaldgæfar
Vélindabakflæði	Algengar
Uppköst	Algengar
Kyngingartregða	Sjaldgæfar
Lifur og gall	
Óeðlileg lifrarstarfsemi/ Lifrarpróf óeðlileg	Tíðni ekki þekkt
Alanínamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Aspartatamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Lifrarensím, hækkuð	Algengar
Gallrauðaaukning í blóði	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Húðblæðingar	Sjaldgæfar
Hármissir	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	
Blæðing í lið	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvaggfæri	
Blæðing frá þvag- og kynfærum, þ.m.t. blóð í þvagi	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Blæðing á stungustað	Tíðni ekki þekkt
Blæðing við æðalegg	Tíðni ekki þekkt
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Blæðing vegna áverka	Sjaldgæfar
Blæðing í skurðsári	Tíðni ekki þekkt

Lýsing á völdum aukaverkunar

Blæðingarviðbrögð

Vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar getur notkun dabigatran etexíls tengst aukinni hættu á duldu eða sýnilegum blæðingum frá hvaða vef eða líffæri sem er. Vísbendingar, einkenni og alvarleiki (þ.m.t. dauðsfall) er breytilegt eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og/eða blóðleysis. Í klínískum rannsóknum sást blæðing frá slímhúð (t.d. frá meltingarfærum, kyn- eða þvaggfærum) oftast meðan á langvarandi dabigatran etexílat meðferð stóð, samanborið við meðferð með K-vítamínhefnum. Til viðbótar við fullnægjandi klínískt eftirlit eru mælingar á gildum blóðrauða og/eða blóðkornaskilum því gagnlegar til að greina dulda blæðingu. Hætta á blæðingum getur aukist hjá ákveðnum sjúklingahópum, t.d. sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og/eða við samhliða meðferð sem hefur áhrif á blæðingarstöðvun eða með öflugum P-gp hefnum (sjá kafla 4.4, Blæðingarhætta). Fylgikvillar blæðinga geta lýst sér sem þróttleysi, fölv, sundl, höfuðverkur eða óútskýrð bólga, mæði og óútskýrt lost.

Tilkynnt hefur verið um þekkta fylgikvilla blæðinga, eins og rýmisheilkenni (compartment syndrome) og bráða nýrnabilun vegna ófullnægjandi gegnflæðis ásamt nýrnakvilla tengdum segavarnarlyfjum hjá sjúklingum með áhættuþætti sem valda tilhneigingu til slíks, við notkun dabigatran etexíls. Því skal íhuga möguleikann á blæðingu við mat á ástandi hjá öllum sjúklingum á blóðþynningu.

Í tveimur III. stigs rannsóknum á ábendingunni meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn

gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum fengu alls 7 sjúklingar (2,1 %) meiriháttar blæðingartilvik, 5 sjúklingar (1,5 %) fengu klínískt mikilvægt blæðingartilvik sem ekki var meiriháttar og 75 sjúklingar (22,9 %) fengu minniháttar blæðingartilvik. Tíðni blæðingartilvika var í heildina hærri hjá elsta aldurshópnum (12 til < 18 ára: 28,6 %) en hjá yngri aldurshópnum (frá fæðingu til < 2 ára: 23,3 %; 2 til < 12 ára: 16,2 %). Meiriháttar eða alvarleg blæðing, óháð staðsetningu, getur valdið fötlun, lífshættu og jafnvel dauða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Skammtar af dabigatran etexílati sem eru hærri en ráðlagðir skammtar valda aukinni blæðingarhættu hjá sjúklingum.

Ef grunur er um ofskömmtnun getur storkupróf hjálpað til við að meta blæðingarhættu (sjá kafla 4.4 og 5.1). Kvarðað magnbundið dTT próf (þynntur trombíntími) eða endurteknar mælingar á dTT geta spáð fyrir um hvenær ákveðnum dabigatran gildum verði náð (sjá kafla 5.1), einnig þegar gripið hefur verið til viðbótaraðgerða t.d. skilunar.

Of mikil blóðþynning getur leitt til þess að gera verður hlé á meðferð með dabigatran etexílati. Þar sem dabigatran skilst fyrst og fremst út um nýru verður að viðhalda fullnægjandi þvagmyndun. Próteinbinding er lítil og skilst því dabigatran út með blóðskilun, en í klínískum rannsóknum er lítil klínísk reynsla fyrir hendi sem sýnir notagildi þeirrar aðgerðar (sjá kafla 5.2).

Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga

Ef um fylgikvilla blæðingar er að ræða verður að hætta meðferð með dabigatran etexílati og greina uppruna blæðingarinnar. Metið eftir klínísku ástandi skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem lækinn ákveður, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð eða meðferð til að viðhalda blóðrúmmáli.

Hafa má í huga storkupáttapýkkni (virkjuð eða ekki virkjuð) eða raðbrigðapátt VIIa. Nokkur reynsla úr tilraunum styður að þessi lyf leiki hlutverk í að upphefja segavarnandi áhrif dabigatrans, en mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notagildi þess við klínískar aðstæður sem og um hugsanlega hættu á endurkomu segareks. Storkupróf geta verið óáreiðanleg eftir gjöf fyrrgreindra storkupáttapýkkna. Gæta skal varúðar við túlkun slíkra prófa. Einnig ætti að íhuga gjöf blóðflöguþykkis í tilvikum þar sem blóðflagnafæð er til staðar eða notuð hafa verið langvirk blóðflöguhemjandi lyf. Hverskyns meðferð við einkennum verður að veita samkvæmt mati læknisins.

Í tilfellum meiriháttar blæðinga, háð aðstæðum á hverjum stað, ætti að íhuga ráðgjöf frá sérfræðingi í storkupáttum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Segavarnarlyf (antithrombotica), hemlar með beina verkun á trombín, ATC flokkur: B01AE07.

Verkunarháttur

Dabigatran etexílat er lítil sameind sem er forlyf og hefur enga lyfjafræðilega verkun. Eftir inntöku frásogast dabigatran etexílat hratt og umbrottnar í dabigatran með esterasahvötuðu vatnsrofi í plasma og lifur. Dabigatran er öflugur, afturkræfur, samkeppnis-, trombínhemill með beina verkun og er aðalþátturinn sem er virkur í plasma.

Þar sem trombín (serín próteasi) auðveldar umbreytingu fibrínógens í fibrín í storkuferlinu, kemur hömlun þess í veg fyrir segamyndun. Dabigatran hamlar fríu trombíni, fibrínbundnu trombíni og trombín-örvaðri blóðflagnahekkjun.

Lyfhrif

In vivo og *ex vivo* dýrarannsóknir hafa sýnt segavarnandi verkun dabigatrans og virkni þess gegn blóðstorknun eftir gjöf dabigatrans í bláæð og dabigatran etexílat til inntöku, í mismunandi dýralíkönnum af segamyndun.

Skýr fylgni er milli plasmabéttni dabigatrans og umfangi segavarnandi áhrifa samkvæmt II. stigs rannsóknum. Dabigatran lengir trombíntíma (TT), ECT og aPTT.

Kvarðaður magnbundinn þynntur trombíntími (dTT) gefur mat á plasmabéttni dabigatrans sem hægt er að bera saman við þá plasmabéttni dabigatrans sem búist er við. Þegar plasmabéttni dabigatrans er við eða undir magnákvörðunarmörkum samkvæmt kvörðuðu dTT prófi skal íhuga viðbótar storkupróf svo sem TT, ECT eða aPTT.

ECT getur gefið beina mælingu á virkni beinna trombínhemla.

aPTT próf er víða fáanlegt og gefur nokkra vísbendingu um segavarnandi áhrif dabigatrans. Hins vegar hefur aPTT próf takmarkaða næmni og á ekki við til nákvæmrar mælingar á segavarnandi verkun, sérstaklega ekki þegar blóðþéttni dabigatrans er há. Þó að há aPTT gildi skuli túlka með varúð, benda há aPTT gildi til þess að sjúklingurinn sé blóðþynntur.

Almennt má gera ráð fyrir að þessar mælingar á segavarnandi verkun geti endurspeglad þéttni dabigatrans og veitt leiðbeiningar um mat á blæðingarhættu.

Verkun og öryggi

DIVERSITY rannsóknin var gerð til að sýna fram á verkun og öryggi dabigatran etexílat samandi við hefðbundna meðferð (standard of care, SOC) við segum og segareki í bláæðum hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Rannsóknin var hönnuð sem opin, slembiröðuð rannsókn með samhlíða hópum til að meta jafngildi (non-inferiority). Sjúklingunum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort samsetningu af dabigatran etexílati sem hentaði hverjum aldurshópi (hylki, húðað kyrmir eða mixtúru, lausn) (skammtar aðlagðir að aldri og þyngd) eða hefðbundna meðferð sem samanstóð af heparíni með lágan mólþunga (LMWH), K-vítamín hemlum (VKA) eða fondaparínuxi (1 sjúklingur 12 ára). Aðalendapunkturinn var samsettur endapunktur sjúklinga sem voru fullkomlega lausir við segamyndun, höfðu ekki fengið endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum eða látist vegna tilvika sem tengdust segum og segareki í bláæðum. Sjúklingar með virka heilahimnubólgu, heilabólgu og innankúpuígerð voru útilokaðir.

Alls var 267 sjúklingum slembiraðað. Af þeim fengu 176 sjúklingar meðferð með dabigatran etexílati og 90 sjúklingar fengu hefðbundna meðferð (1 slembiraðaður sjúklingur fékk ekki meðferð).

168 sjúklingar voru á aldrinum frá 12 ára til yngri en 18 ára, 64 sjúklingar á aldrinum frá 2 ára til yngri en 12 ára, og 35 sjúklingar voru yngri en 2 ára.

Af slembiröðuðu sjúklingunum 267 uppfyllti 81 sjúklingur (45,8 %) í dabigatran etexílat hópnum og 38 sjúklingar (42,2 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð skilyrðin fyrir samsettan aðalendapunkt (voru fullkomlega lausir við segamyndun, höfðu ekki fengið endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum eða látist vegna tilvika sem tengdust segum og segareki í bláæðum).

Samsvarandi hlutfallslegur munur sýndi fram á að meðferð með dabigatran etexílati var jafngild (non-inferiority) hefðbundinni meðferð. Almennt komu samkvæmar niðurstöður einnig fram hjá

undirhópum: enginn marktækur munur var á áhrifum meðferðarinnar hjá undirhópum sem flokkaðir voru eftir aldri, kyni, landsvæði og tilvist tiltekinna áhættuþátta. Í aldursflokkum þremur var hlutfall sjúklinga sem náðu aðalendapunkti verkunar í hópnum sem fengu meðferð með dabigatran etexílati og hefðbundna meðferð, talið upp í sömu röð, 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) hjá sjúklingum frá fæðingu til < 2 ára, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) hjá sjúklingum á aldrinum 2 til < 12 ára og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) hjá sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára.

Tilkynnt var um meiriháttar blæðingar hjá 4 sjúklingum (2,3 %) í dabigatran etexílat hópnum og 2 sjúklingum (2,2 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á tímanum fram að fyrstu meiriháttar blæðingunni. Þrjátíu og átta sjúklingar (21,6 %) í dabigatran etexílat arminum og 22 sjúklingar (24,4 %) í arminum sem fékk hefðbundna meðferð höfðu fengið blæðingartilvik, sem flest voru flokkuð sem minniháttar. Tilkynnt var um samsetta endapunktinn meiriháttar blæðingartilvik eða klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar (meðan á meðferð stóð) hjá 6 sjúklingum (3,4 %) í dabigatran etexílat hópnum og 3 sjúklingum (3,3 %) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Opin, einarma, fjölsetra, III. stigs framskyggn þýðisrannsókn á öryggi (1160.108) var framkvæmd til að meta öryggi dabigatran etexilats til að koma í veg fyrir endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Sjúklingar sem þörfuðust frekari blóðþynningar vegna tilvistar klíníks áhættuþátta eftir að hafa lokið upphafsmeðferð vegna staðfests bláæðasegareks (í að minnsta kosti 3 mánuði) eða eftir að hafa lokið DIVERSITY rannsókninni, máttu taka þátt í rannsókninni. Hæfir sjúklingar fengu skammta af dabigatran etexílat samsetningu sem hentaði hverjum aldurshópi og var aðlöguð að aldri og þyngd (hylki, húðað kyni eða mixtúru, lausn), þar til klíníski áhættuþátturinn gekk til baka eða í að hámarki 12 mánuði. Aðalendapunktur rannsóknarinnar voru endurkoma segum og segareki í bláæðum, meiriháttar og minniháttar blæðingartilvik og dánartíðni (í heildina og tengd tilvikum segamyndunar eða segareks) eftir 6 og 12 mánuði. Tilvikin voru metin af sjálfstæðri blindaðri dómnefnd.

Alls tóku 214 sjúklingar þátt í rannsókninni; þeirra á meðal voru 162 sjúklingar í aldurshópi 1 (frá 12 ára fram að 18 ára aldri), 43 sjúklingar í aldurshópi 2 (frá 2 ára fram að 12 ára aldri) og 9 sjúklingar í aldurshópi 3 (frá fæðingu fram að 2 ára aldri). Á meðferðartímabilinu fengu 3 sjúklingar (1,4 %) staðfest endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum á fyrstu 12 mánuðunum eftir upphaf meðferðar. Tilkynnt var um staðfest blæðingartilvik á meðferðartímabilinu hjá 48 sjúklingum (22,5 %) á fyrstu 12 mánuðunum. Flest blæðingartilvikin voru minniháttar. Hjá 3 sjúklingum (1,4 %) varð staðfest meiriháttar blæðingartilvik fá fyrstu 12 mánuðunum. Hjá 3 sjúklingum (1,4 %) var tilkynnt um staðfesta klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar á fyrstu 12 mánuðunum. Engin dauðsföll áttu sér stað á meðferðartímabilinu. Á meðferðartímabilinu fengu 3 sjúklingar (1,4 %) blásegafótamein (post-thrombotic syndrome, PTS) eða versnun blásegafótameins á fyrstu 12 mánuðunum.

5.2 Lyfjahlvörf

Gjöf dabigatran etexilats til inntöku samkvæmt reikniritinu fyrir skömmtun samkvæmt aðferðarlýsingu leiddi til útsetningar sem var innan þeirra marka sem komu fram hjá fullorðnum með djúpbláæðastorku/lungnarek. Byggt á samsettri greiningu á lyfjahvarfafræðilegum upplýsingum úr rannsóknnum og 1160.108 reyndist margfeldismeðal fyrir lággildi útsetningar vera 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml og 99,1 ng/ml hjá 0 til < 2 ára, 2 til < 12 ára og 12 til < 18 ára hjá börnum með sega og segarek í bláæðum, talið í sömu röð.

Reynsla hjá fullorðnum

Frásög

Nýting (absolute bioavailability) dabigatrans eftir inntöku Pradaxa hylkja var u.þ.b. 6,5 %.

Eftir að Pradaxa er gefið heilbrigðum sjálfbóðaliðum til inntöku, einkennast lyfjahlvörf dabigatrans í plasma af hraðri aukningu á plasmapéttni og C_{max} næst 0,5 til 2,0 klukkustundum eftir gjöf. Rannsókn sem gerð var til að meta frásög dabigatran etexilats eftir skurðaðgerð, 1-3 klukkustundum eftir aðgerð, sýndi tiltölulega hægt frásög í samanburði við frásög hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum

með línulegu samhengi plasmabéttni yfir tíma án hárrar hámarksplasmabéttni. Hámarksplasmabéttni næst 6 klukkustundum eftir gjöf eftir skurðaðgerð vegna samverkandi þátta óháðra lyfinu svo sem deyfingar, meltingarfæralömunar og áhrifa skurðaðgerðar. Áframhaldandi rannsókn sýndi fram á að hægt eða seinkað frásog er yfirleitt aðeins til staðar á aðgerðardegi. Frásog dabigatrans er hratt og hámarksplasmabéttni næst 2 klukkustundum eftir gjöf lyfsins dagana eftir aðgerð.

Matur hefur ekki áhrif á aðgengi dabigatran etexíls en seinkar hámarksplasmabéttni um 2 klukkustundir. Pradaxa húðað kyrni er ósamrýmanlegt við mjólk og mjólkurafurðir (sjá kafla 4.5).

C_{max} og AUC voru skammtaháð.

Dreifing

Fram kom hjá fullorðnum að binding dabigatrans við plasmaprótein hjá mönnum er lítil (34-35 %) og óháð þéttni. Dreifingarrúmmál dabigatrans 60-70 l var meira en heildarvatnsrúmmál líkamans sem bendir til miðlungsmikillar dreifingar dabigatrans í vefi.

Umbrot

Eftir inntöku umbrotnar dabigatran etexílat hratt og að fullu yfir í dabigatran, sem er virka formið í plasma. Klofnun forlyfsins dabigatran etexíls fyrir tilstilli esterasahvataðs vatnsrofs yfir í virkan þátt dabigatrans er meginumbrotsleiðin.

Umbrot og útskilnaður dabigatrans voru rannsökuð eftir gjöf staks geislamerks skammts af dabigatrani í bláæð hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum. Eftir gjöf í bláæð skildist geislavirkni dabigatrans aðallega út í þvagi (85 %). Útskilnaður í saur var 6 % af gefnum skammti. Af heildargeislavirkninni höfðu á bilinu 88-94 % af gefnum skammti skilað sér 168 klukkustundum eftir gjöf skammtsins.

Dabigatran tengist og myndar lyfjafræðilega virk acýlgglúkúróníð. Fjórir stöðuísómerar, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acýlgglúkúróníð fyrirfinnast, hver þeirra er innan við 10 % af heildarmagni dabigatrans í plasma. Örlítið af öðrum umbrotsefnum voru aðeins greinanleg með mjög næmum greiningaraðferðum. Dabigatran útskilst aðallega á óbreyttu formi í þvagi, á hraða sem er u.þ.b. 100 ml/mín. sem samsvarar hraða gauklasíunar.

Brotthvarf

Plasmabéttni dabigatrans minnkar samkvæmt tveggja fasa ferli með lokahelmingunartíma að meðaltali 11 klst. hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum. Eftir endurtekna skammta sást 12-14 klst. lokahelmingunartími. Helmingunartíminn var óháður skammti. Helmingunartími er lengdur ef nýrnastarfsemi er skert eins og sést í töflu 9.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í I. stigs rannsókn var útsetning (AUC) fyrir dabigatrani eftir inntöku dabigatran etexíls u.þ.b. 2,7-falt hærri hjá fullorðnum sjálfboðaliðum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun á bilinu 30 og 50 ml/mín.) en hjá þeim sem ekki voru með skerta nýrnastarfsemi.

Hjá litlum hópi fullorðinna sjálfboðaliða með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 10-30 ml/mín.), var útsetning (AUC) fyrir dabigatrani u.þ.b. 6 sinnum meiri og helmingunartíminn u.þ.b. 2 sinnum lengri en kom fram hjá hópi sem ekki var með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Tafla 9: Helmingunartími heildar-dabigatrans hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjálfboðaliðum með skerta nýrnastarfsemi (fullorðnum).

Gaukulsíunarhraði (CrCL,) [ml/mín.]	gMeðal (gCV %; bil) helmingunartími [klst.]
> 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)

Að auki var útsetning fyrir dabigatrani (við lág- og hágildi) metin í framsýnni, opinni, slembiraðaðri rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum, sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi (skilgreint sem kreatínínúthreinsun [CrCl] 15-30 ml/mín.) og fengu 75 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring.

Þessi meðferðaráætlun leiddi til þess að margfeldismeðaltal lágstyrks dabigatrans var 155 ng/ml (gCV sem nam 76,9 %) samkvæmt mælingu rétt fyrir gjöf næsta skammts og margfeldismeðaltal hástyrks var 202 ng/ml (gCV sem nam 70,6 %) samkvæmt mælingu tveimur klst. eftir gjöf síðasta skammts.

Úthreinsun dabigatrans með blóðskilun var rannsökuð hjá 7 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD), án gáttatífs. Skilun var gerð með 700 ml/mín. flæðishraða skilunarvökvans, tímalengdin var fjórar klukkustundir og hraði blóðflæðis var ýmist 200 ml/mín. eða 350-390 ml/mín. Þetta leiddi til þess að 50 % til 60 % af þétni dabigatrans var fjarlægð, talið í sömu röð. Magn efnis sem hreinsast út með skilun er í réttu hlutfalli við hraða blóðflæðis upp að blóðflæðihraðanum 300 ml/mín. Segavarnandi verkun dabigatrans minnkaði með minnkandi plasmabéttni og sambandið milli lyfjahvarfa og lyfhrifa breyttist ekki við blóðskilunina.

Skert lifrarstarfsemi

Engar breytingar á útsetningu fyrir dabigatrani komu fram hjá 12 fullorðnum einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (Child Pugh B) í samanburði við 12 einstaklinga í samanburðarhópi (sjá kafla 4.4).

Kyn

Kvenkyns sjúklingar með gáttatif voru að meðaltali með 30 % hærri lágstyrk og þétni eftir lyfjagjöf. Ekki er mælt með því að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur

Enginn klínískt mikilvægur munur vegna kynþáttar kom fram milli sjúklinga af hvítum, afrískum-amerískum, spænskum, japönskum eða kínverskum kynþætti hvað varðar lyfjahvörf og lyfhrif dabigatrans.

Milliverkanir á lyfjahvörf

In vitro rannsóknir á milliverkunum sýndu hvorki hömlun né örvun á aðalísóensímum cýtokróms P450. Þetta hefur verið staðfest með *in vivo* rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem sýndu engar milliverkanir milli þessarar meðferðar og eftirfarandi virkra efna: atorvastatíns (CYP3A4), dígoxíns (P-glýkóprótein flutningsmilliverkun) og díklófenaks (CYP2C9).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Áhrif sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta byggðust á ýktum áhrifum lyfhrifa dabigatrans.

Áhrif á frjósemi kvendýra komu í ljós sem fækkun hreiðrana og aukningu á missi fyrir hreiðrun við 70 mg/kg skammt (5-föld útsetning í plasma sjúklinga). Við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður (5 til 10-föld útsetning í plasma sjúklinga) sást minnkun á líkamsþyngd fósturs og lífslíkum ásamt aukningu á fósturgöllum í rottum og kaninum. Í rannsóknum fyrir og eftir fæðingu sást aukning á tíðni fósturláta við skammta sem höfðu eituráhrif á móður (skammtur sem samsvarar fjórfaldri útsetningu í plasma sjúklinga).

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum sem gerð var á Han Wistar rottum voru blæðingartilvik tengd dánartíðni við svipaða útsetningu og þegar blæðingar sáust hjá fullorðnum dýrum. Bæði hjá fullorðnum og ungum rottum er dánartíðni talin tengjast ýktum lyfjafræðilegum áhrifum dabigatrans í tengslum við beitingu vélræns afls við skömmtnun og meðhöndlun. Gögn úr rannsóknum á eiturverkunum hjá ungum bentu hvorki til aukins næmis fyrir eiturverkunum né til eiturverkana sem voru sértækar fyrir ung dýr.

Í ævilöngum eiturefnafræðilegum rannsóknum á rottum og músum hafa ekki komið fram nein merki um æxlismyndandi áhrif af völdum dabigatrans upp að hámarksskömmtnum sem nema 200 mg/kg.

Dabigatran, virki hluti dabigatran etexílat mesílat, er þrávirkir í umhverfinu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tartarsýra
Akasía
Hýprómellósi
Dímetikón 350
Talkúm
Hýdroxýprópýlsellulósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Eftir að álpokinn hefur verið opnaður

Þegar álpokinn sem inniheldur skammtapokana með húðuðu kyrni og þurrkefnið hefur verið opnaður, skal nota lyfið innan 6 mánaða.

Eftir að skammtapokinn hefur verið opnaður

Ekki er hægt að geyma opna skammtapokann og hann á að nota strax eftir opnun.

Eftir blöndun

Eftir að lyfinu hefur verið blandað við mjúka fæðu eða eplasafa á að gefa það innan 30 mínútna.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Álpokann sem inniheldur skammtapokana með húðaða kyrninu skal aðeins opna rétt fyrir notkun fyrsta skammtapokans til varnar gegn raka.

Eftir að álpokinn hefur verið opnaður skal geyma einstöku skammtapokana óopnaða þar til rétt fyrir notkun til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Álpoki sem inniheldur 60 silfurlita PET/ál/LDPE skammtapoka með húðuðu kyrmí og þurrkefni (merkt með „DO NOT EAT“, skýringarmynd og „SILICA GEL“).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/025
EU/1/08/442/026
EU/1/08/442/027
EU/1/08/442/028
EU/1/08/442/029
EU/1/08/442/030

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. mars 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 08. janúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt Pradaxa hylkja:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt Pradaxa húðaðs kynnis:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal útvega fræðsluefni fyrir allar ábendingar, sem ætlaður er öllum læknum sem

gera má ráð fyrir að ávísi/noti Pradaxa. Fræðsluefninu er ætlað að auka vitund um hugsanlega hættu á blæðingum meðan á meðferð með Pradaxa stendur og að veita leiðbeiningar um hvernig koma á í veg fyrir að slíkt gerist.

Markaðsleyfishafi verður samþykkja innihald og útlit fræðsluefnisins ásamt samskiptaáætlun með yfirvöldum í hverju landi áður en fræðsluefninu verður dreift. Fræðsluefni verður að vera fánlegt til dreifingar fyrir allar ábendingar fyrir markaðssetningu í aðildarríkinu.

Fræðsluefnið skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir lækna
- Öryggisspjöld fyrir sjúklinga (Patient alert cards)

Leiðbeiningar fyrir lækna skulu innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

- Upplýsingar um hópá sem hugsanlega eru í meiri hættu á blæðingu
- Upplýsingar um lyf sem ekki má nota eða ætti að nota með varúð vegna aukinnar blæðingarhættu og/eða aukinnar útsetningar fyrir dabigatrani
- Að sjúklingar með gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar mega ekki nota lyfið
- Skammtatöflur fyrir mismunandi skammtaform (aðeins fyrir sega og segarek í bláæðum hjá börnum)
- Ráðleggingar varðandi mælingu á nýrnastarfsemi
- Ráðleggingar varðandi minnkun skammta hjá áhættuhópum (aðeins fyrir ábendingar hjá fullorðnum)
- Hvernig á að bregðast við tilvikum um ofskömmtnun
- Notkun storkuprófa og túlkun þeirra
- Að allir sjúklingar/umönnunaraðilar skulu fá Öryggisspjald fyrir sjúklinga og ráðgjöf varðandi:
 - Vísbendingar eða einkenni blæðingar og hvenær skal leita lækniáðstoðar.
 - Mikilvægi meðferðarheldni
 - Nauðsyn þess að hafa Öryggisspjaldið ávallt meðferðis
 - Nauðsyn þess að tilkynna heilbrigðisstarfsfólki um öll þau lyf sem sjúklingurinn er að taka.
 - Nauðsyn þess að tilkynna heilbrigðisstarfsfólki að þeir séu að taka Pradaxa ef þeir þurfa að gangast undir skurðaðgerð eða ífarandi aðgerð.
- Leiðbeiningar um hvernig nota eigi Pradaxa

Markaðsleyfishafi skal einnig sjá til þess að öryggiskort fyrir sjúkling sé í hverri þakningu lyfsins, textinn á kortinu skal vera samkvæmt Viðauka III.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUR fyrir 75 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 75 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

10 × 1 hart hylki

30 × 1 hart hylki

60 × 1 hart hylki

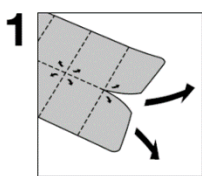
5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.

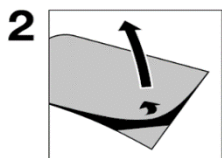
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Öryggiskort fyrir sjúkling er í pakkingunni.



Rífið af



Flettið af

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/001 10 × 1 hörð hylki
EU/1/08/442/002 30 × 1 hörð hylki
EU/1/08/442/003 60 × 1 hörð hylki
EU/1/08/442/017 60 × 1 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pradaxa 75 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR 75 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 75 mg hörð hylki hylki
dabigatran etexílat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

👉 Flettið af

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á HVÍTUM ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR FYRIR 75 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 75 mg hörð hylki hylki
dabigatran etexílat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

 Flettið af

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MIÐI FYRIR GLAS FYRIR 75 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 75 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki
60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Öryggiskort fyrir sjúkling er í pakkingunni.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir opnun skal nota lyfið innan 4 mánaða.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pradaxa 75 mg hylki (á aðeins við um öskju, ekki miða á glasi)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. (á aðeins við um öskju, ekki miða á glasi)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

(á aðeins við um öskju, ekki miða á glasi)

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUR fyrir 110 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 110 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

10 × 1 hart hylki

30 × 1 hart hylki

60 × 1 hart hylki

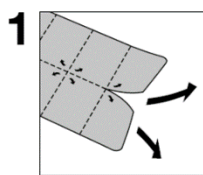
5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.

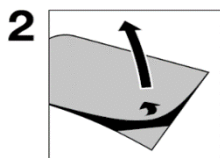
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Öryggiskort fyrir sjúkling er í pakkingunni.



Rífið af



Flettið af

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/005 10 × 1 hörð hylki
EU/1/08/442/006 30 × 1 hörð hylki
EU/1/08/442/007 60 × 1 hörð hylki
EU/1/08/442/018 60 × 1 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pradaxa 110 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNING MEÐ 180 (3 PAKKNINGAR MEÐ 60 HÖRÐUM HYLKJUM) – ÁN BLUE BOX – 110 mg HÖRÐ HYLKI

1. HEITI LYFS

Pradaxa 110 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

60 × 1 hart hylki. Hluti af fjölpakkningu sem ekki má selja hverja fyrir sig.

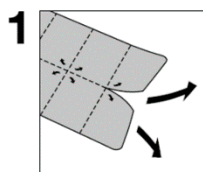
5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.

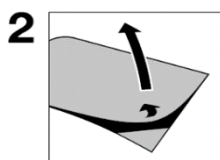
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Öryggiskort fyrir sjúkling er í pakkingunni.



Rífið af



Flettið af

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/014

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pradaxa 110 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 180 (3 PAKKNINGAR MEÐ 60 HÖRÐUM HYLKJUM) INNPAKKAÐ Í GAGNSÆJA ÞYNNU – MEÐ BLUE BOX – 110 mg HÖRÐ HYLKI

1. HEITI LYFS

Pradaxa 110 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

FjölpaKKning: 180 (3 pakkningar með 60 × 1) hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/014

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pradaxa 110 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNING MEÐ 100 (2 PAKKNINGAR MEÐ 50 HÖRÐUM HYLKJUM) – ÁN BLUE BOX – 110 mg HÖRÐ HYLKI

1. HEITI LYFS

Pradaxa 110 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

50 × 1 hart hylki. Hluti af fjölpakkningu sem ekki má selja hverja fyrir sig.

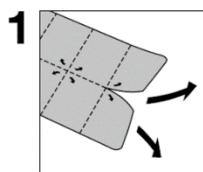
5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.

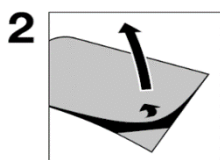
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Öryggiskort fyrir sjúkling er í pakkingunni.



Rífið af



Flettið af

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/015

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pradaxa 110 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 100 (2 PAKKNINGAR MEÐ 50 HÖRÐUM HYLKJUM) INNPAKKAÐ Í GAGNSÆJA ÞYNNU – MEÐ BLUE BOX – 110 mg HÖRÐ HYLKI

1. HEITI LYFS

Pradaxa 110 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

FjölpaKKning: 100 (2 pakkningar með 50 × 1) hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/015

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pradaxa 110 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR 110 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 110 mg hörð hylki hylki
dabigatran etexílat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

👉 Flettið af

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á HVÍTUM ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR FYRIR 110 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 110 mg hörð hylki hylki
dabigatran etexílat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

 Flettið af

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MIÐI FYRIR GLAS fyrir 110 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 110 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki
60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Öryggiskort fyrir sjúkling er í pakkingunni.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir opnun skal nota lyfið innan 4 mánaða.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pradaxa 110 mg hylki (á aðeins við um öskju, ekki miða á glasi)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. (á aðeins við um öskju, ekki miða á glasi)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

(á aðeins við um öskju, ekki miða á glasi)

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUR fyrir 150 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 150 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

10 × 1 hart hylki

30 × 1 hart hylki

60 × 1 hart hylki

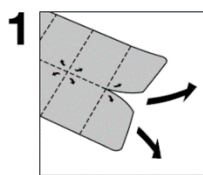
5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.

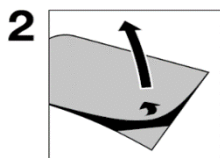
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Öryggiskort fyrir sjúkling er í pakkingunni.



Rífið af



Flettið af

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/009 10 × 1 hörð hylki
EU/1/08/442/010 30 × 1 hörð hylki
EU/1/08/442/011 60 × 1 hörð hylki
EU/1/08/442/019 60 × 1 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pradaxa 150 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNING MEÐ 180 (3 PAKKNINGAR MEÐ 60 HÖRÐUM HYLKJUM) – ÁN BLUE BOX – 150 mg HÖRÐ HYLKI

1. HEITI LYFS

Pradaxa 150 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

60 × 1 hart hylki. Hluti af fjölpakksningu sem ekki má selja hverja fyrir sig.

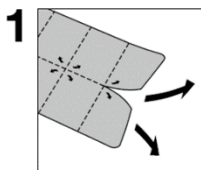
5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.

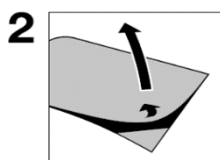
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Öryggiskort fyrir sjúkling er í pakksningunni.



Rífið af



Flettið af

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/012

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pradaxa 150 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 180 (3 PAKKNINGAR MEÐ 60 HÖRÐUM HYLKJUM) INNPAKKAÐ Í GAGNSÆJA ÞYNNU – MEÐ BLUE BOX – 150 mg HÖRÐ HYLKI

1. HEITI LYFS

Pradaxa 150 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

FjölpaKKning: 180 (3 pakkningar með 60 × 1) hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/012

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pradaxa 150 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

FJÖLPAKKNING MEÐ 100 (2 PAKKNINGAR MEÐ 50 HÖRÐUM HYLKJUM) – ÁN BLUE BOX – 150 mg HÖRÐ HYLKI

1. HEITI LYFS

Pradaxa 150 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki

50 × 1 hörð hylki. Hluti af fjölpakkingu sem ekki má selja hverja fyrir sig.

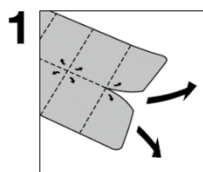
5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.

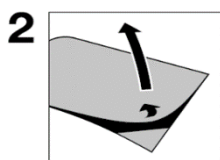
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Öryggiskort fyrir sjúkling er í pakkingunni.



Rífið af



Flettið af

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/016

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pradaxa 150 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 100 (2 PAKKNINGAR MEÐ 50 HÖRÐUM HYLKJUM) INNPAKKAÐ Í GAGNSÆJA ÞYNNU – MEÐ BLUE BOX – 150 mg HÖRÐ HYLKI

1. HEITI LYFS

Pradaxa 150 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

hart hylki

Fjölþakking: 100 (2 þakkingar með 50 × 1) hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/016

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pradaxa 150 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR 150 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 150 mg hörð hylki hylki
dabigatran etexílat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

👉 Flettið af

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á HVÍTUM ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR FYRIR 150 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 150 mg hörð hylki hylki
dabigatran etexílat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

 Flettið af

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MIÐI FYRIR GLAS fyrir 150 mg

1. HEITI LYFS

Pradaxa 150 mg hörð hylki
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

hart hylki
60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gleypið hylkið í heilu lagi, ekki má tyggja það né brjóta.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Öryggiskort fyrir sjúkling er í pakkingunni.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir opnun skal nota lyfið innan 4 mánaða.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/013

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pradaxa 150 mg hylki (á aðeins við um öskju, ekki miða á glasi)

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni. (á aðeins við um öskju, ekki miða á glasi)

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

(á aðeins við um öskju, ekki miða á glasi)

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR HÚÐAÐ KYRNI

1. HEITI LYFS

Pradaxa 20 mg húðað kyrni
Pradaxa 30 mg húðað kyrni
Pradaxa 40 mg húðað kyrni
Pradaxa 50 mg húðað kyrni
Pradaxa 110 mg húðað kyrni
Pradaxa 150 mg húðað kyrni
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 20 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 30 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 40 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 50 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

húðað kyrni.
60 skammtapokar með húðuðu kyrni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Öryggiskort fyrir sjúkling og fylgiseðill á staðbundnu tungumáli er innan í.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Eftir opnun skal nota lyfið innan 6 mánaða.

Haldið skammtapokunum lokuðum fram að notkun.

Notið innan 30 mínútna eftir blöndun við mjúkan mat eða eplasafa.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Álpokann sem inniheldur skammtapokana með Pradaxa húðaða kyrninu skal aðeins opna rétt fyrir notkun fyrsta skammtapokans til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/025 60 × Pradaxa 20 mg húðað kyrni

EU/1/08/442/026 60 × Pradaxa 30 mg húðað kyrni

EU/1/08/442/027 60 × Pradaxa 40 mg húðað kyrni

EU/1/08/442/028 60 × Pradaxa 50 mg húðað kyrni

EU/1/08/442/029 60 × Pradaxa 110 mg húðað kyrni

EU/1/08/442/030 60 × Pradaxa 150 mg húðað kyrni

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Pradaxa 20 mg húðað kyrni
Pradaxa 30 mg húðað kyrni
Pradaxa 40 mg húðað kyrni
Pradaxa 50 mg húðað kyrni
Pradaxa 110 mg húðað kyrni
Pradaxa 150 mg húðað kyrni

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÁLPOKI FYRIR HÚÐAÐ KYRNI

1. HEITI LYFS

Pradaxa 20 mg húðað kyrni
Pradaxa 30 mg húðað kyrni
Pradaxa 40 mg húðað kyrni
Pradaxa 50 mg húðað kyrni
Pradaxa 110 mg húðað kyrni
Pradaxa 150 mg húðað kyrni
dabigatran etexílat

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 20 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 30 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 40 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 50 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
Hver skammtapoki inniheldur húðað kyrni með 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

húðað kyrni.
60 skammtapokar með húðuðu kyrni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir opnun skal nota lyfið innan 6 mánaða.

Haldið skammtapökunum lokuðum fram að notkun.

Notið innan 30 mínútna eftir blöndun við mjúkan mat eða eplasafa.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Álpokann sem inniheldur skammtapökana með Pradaxa húðaða kyrninu skal aðeins opna rétt fyrir notkun fyrsta skammtapökans til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/442/025 60 × Pradaxa 20 mg húðað kyrni
EU/1/08/442/026 60 × Pradaxa 30 mg húðað kyrni
EU/1/08/442/027 60 × Pradaxa 40 mg húðað kyrni
EU/1/08/442/028 60 × Pradaxa 50 mg húðað kyrni
EU/1/08/442/029 60 × Pradaxa 110 mg húðað kyrni
EU/1/08/442/030 60 × Pradaxa 150 mg húðað kyrni

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
SKAMMTAPOKI FYRIR HÚÐAÐ KYRNI**

1. HEITI LYFS

Pradaxa 20 mg húðað kyrni
Pradaxa 30 mg húðað kyrni
Pradaxa 40 mg húðað kyrni
Pradaxa 50 mg húðað kyrni
Pradaxa 110 mg húðað kyrni
Pradaxa 150 mg húðað kyrni
dabigatran etexílat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Pradaxa 75 mg hörð hylki dabigatran etexílat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pradaxa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pradaxa
3. Hvernig nota á Pradaxa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pradaxa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pradaxa og við hverju það er notað

Pradaxa inniheldur virka efnið dabigatran etexílat og tilheyrir flokki lyfja sem kallast segavarnarlyf. Það virkar með því að hindra efni í líkamanum sem á þátt í myndun blóðtappa.

Pradaxa er notað hjá fullorðnum til:

- að koma í veg fyrir myndun blóðtappa í bláæðum eftir liðskiptaaðgerð á hné eða mjöðm.

Pradaxa er notað hjá börnum til:

- meðferðar við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun.

2. Áður en byrjað er að nota Pradaxa

Ekki má nota Pradaxa

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dabigatran etexílati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með verulega skerta nýrnastarfsemi.
- ef þér blæðir núna.
- ef þú ert með sjúkdóm í líffæri sem eykur hættuna á alvarlegri blæðingu (t.d. magasár, áverki eða blæðing í heila, nýleg skurðaðgerð á heila eða augum).
- ef þú hefur aukna blæðingartilhneigingu. Þetta getur verið meðfætt, af óþekktum orsökum eða vegna annarra lyfja.
- ef þú ert að nota lyf sem hindra blóðstorknun (t.d. warfarin, rivaroxaban, apixaban eða heparín), nema þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, á meðan þú ert með æðalegg í bláæð eða slagæð og færð heparín í æðalegginn til að halda honum opnum eða á meðan hjartslættinum er komið aftur í eðlilegt horf með aðgerð sem kallast brennsluaðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs.
- ef þú ert með verulega skerta lifrarástarfsemi eða lifrarsjúkdóm sem gæti valdið dauða.
- ef þú ert að nota ketókónazól til inntöku eða itrakónazól, lyf til meðhöndlunar á

- sveppasýkingum.
- ef þú ert að nota cyklosporin til inntöku, lyf til að fyrirbyggja höfnun líffæris eftir líffæraflutning.
- ef þú ert að nota dronedaron, lyf sem notað er við óeðlilegum hjartslætti.
- ef þú tekur lyfjasamsetningu með glecaprevíri og píbrentasvíri, veiruhamlandi lyf sem notað er til meðhöndlunar á lifrabólgu C.
- ef þú ert með gervihjartaloku sem krefst stöðugar blóðþynningar.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Pradaxa er notað. Einnig getur verið að þú þurfir að leita ráða hjá læknum meðan á meðferð með lyfinu stendur ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum eða ef þú þarft að fara í aðgerð.

Láttu lækinn vita af sjúkdómum og öðrum heilsufarsvandamálum sem þú ert með eða hefur verið með, sérstaklega þeim sem talin eru upp í eftirfarandi lista:

- Ef þú hefur aukna blæðingartilhneigingu, eins og:
 - ef þér hefur nýlega blætt.
 - ef tekið hefur verið vefsýni (fjarlægður hluti af vef til rannsóknar) úr þér undanfarinn mánuð.
 - ef þú hefur orðið fyrir alvarlegum áverka (t.d. beinbroti, höfuðáverka eða öðrum áverkum sem krefjast skurðaðgerðar).
 - ef þú ert með bólgusjúkdóm í vélinda eða maga.
 - ef þú ert með bakflæði magasafa upp í vélinda.
 - ef þú ert á lyfjameðferð sem gæti aukið blæðingarhættu. Sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Pradaxa“ hér að neðan.
 - ef þú ert að taka bólgueyðandi lyf, t.d. díklófenak, íbúprófen, piroxicam.
 - ef þú ert með hjartabolsbólgu af völdum baktería (sýkingu í hjartalokum).
 - ef þú veist að þú ert með skerta nýrnastarfsemi eða ef þú þjáist af vökvaskorti (einkenni eru m.a. þorsti og lítið magn af dökkleitu (sterku) / freyðandi þvagi).
 - ef þú ert eldri en 75 ára.
 - ef þú ert fullorðinn sjúklingur og vegur 50 kg eða minna.
 - aðeins ef lyfið er notað handa börnum: ef barnið er með sýkingu umhverfis heilann eða í heilanum.
- Ef þú hefur fengið hjartaáfall eða hefur greinst með sjúkdóm sem eykur hættu á hjartaáfalli.
- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm sem tengist breytingum á niðurstöðum blóðrannsóknar. Notkun lyfsins er ekki ráðlögð í slíkum tilvikum.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Pradaxa

- Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð:

Í þessu tilviki verður að hætta meðferð með Pradaxa tímabundið vegna aukinnar blæðingarhættu meðan á aðgerð stendur og í stuttan tíma eftir að henni lýkur. Afar mikilvægt er að taka Pradaxa fyrir og eftir aðgerðina nákvæmlega á þeim tímum sem lækinn hefur sagt þér.
- Ef aðgerð felur í sér ísetningu leggs eða inndælingu í mænu (t.d. fyrir utanbasts- eða mænudeyfingu eða verkjastillingu):
 - er afar mikilvægt að taka Pradaxa fyrir og eftir aðgerðina nákvæmlega á þeim tímum sem lækinn hefur sagt þér.
 - skaltu láta lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir dofa eða máttleysi í fótum eða vandamáli með þarmana eða þvagblöðruna eftir lok svæfingar, því að tafarlaus meðferð er nauðsynleg.

- Ef þú dettur eða meiðir þig meðan á meðferð stendur, sérstaklega ef þú rekur höfuðið í. Leitaðu tafarlaust lækni-aðstoðar. Þú gætir þurft á lækni-sskoðun að halda þar sem þú gætir verið í aukinni blæðingarhættu.
- Ef þú veist að þú ert með sjúkdóm sem kallast andfosfólípíð heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa), skaltu segja læknum frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni.

Notkun annarra lyfja samhliða Pradaxa

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. **Einkum skaltu láta lækinn vita áður en þú tekur Pradaxa ef þú tekur eitt af lyfjunum sem talin eru upp hér að neðan:**

- Lyf sem dregur úr blóðstorknun (warfarin, phenprocoumon, asenókúmaról, heparín, klópídógrél, prasugel, ticagrelor, rivaroxaban, acetýlsalicýlsýra)
- Lyf við sveppasýkingum (t.d. ketókónazól, itrakónazól) nema ef þau eru eingöngu borin á húðina
- Lyf við óeðlilegum hjartslætti (t.d. amíódarón, dronedaron, kínidín, verapamíl)
Ef þú tekur lyf sem inniheldur amíódarón, kínidín eða verapamíl gæti lækinn sagt þér að nota minni skammt af Pradaxa, en það fer eftir sjúkdómnum sem því var ávísað við. Sjá einnig kafla 3.
- Lyf til að fyrirbyggja höfnun líffæris eftir líffæraígræðslu (t.d. takrolímus, cyklosporín)
- Lyfjasamsetningu með glecaprevíri og pibrentasvíri (veiruhamlandi lyf notað til meðhöndlunar á lifrabólgu C)
- Bólguþendi lyf og verkjastillandi lyf (t.d. acetýlsalicýlsýra, íbúprófen, díklófenak)
- Jóhannesarjurt (St. John's wort), náttúrulyf við þunglyndi
- Þunglyndislyf sem kallast sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar eða serótónín-norepinefrín endurupptökuhemlar
- Rifampísín eða klarítrómýsín (tvö sýklalyf)
- Veirusýkingalyf við alnæmi (AIDS) (t.d. ritonavír)
- Ákveðin lyf til meðhöndlunar á flogaveiki (t.d. karbamazepín, fenýtóín)

Meðganga og brjóstgjöf

Áhrif Pradaxa á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt. Því á ekki að nota lyfið á meðgöngu nema samkvæmt ráðleggingu lækis. Konur á barneignaraldri ættu að forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með Pradaxa stendur.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Pradaxa.

Akstur og notkun véla

Pradaxa hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Pradaxa

Pradaxa hylki má nota handa fullorðnum og börnum 8 ára og eldri sem geta gleypst hylkin í heilu lagi. Pradaxa húðað kyrni er fánlegt til meðferðar hjá börnum yngri en 12 ára um leið og þau eru fær um að kyngja mjúkri fæðu.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Takið Pradaxa eins og ráðlagt er við eftirfarandi aðstæður:

Forvörn gegn myndun blóðtappa eftir liðskiptaaðgerð á hné eða mjöðm

Ráðlagður skammtur er **220 mg einu sinni á sólarhring** (tekið sem 2 hylki með 110 mg).

Ef **nýrnastarfsemi þín er skert** um meira en helming eða ef þú ert **75 ára eða eldri** er ráðlagður skammtur **150 mg einu sinni á sólarhring** (tekið sem 2 hylki með 75 mg).

Ef þú ert að taka lyf sem innihalda **amíóðarón, kínidín eða verapamíl** er ráðlagður skammtur **150 mg einu sinni á sólarhring** (tekið sem 2 hylki með 75 mg).

Ef þú ert að taka **lyf sem inniheldur verapamíl og nýrnastarfsemi þín er skert** um meira en helming, á að minnka skammtinn í **75 mg** af Pradaxa vegna þess að blæðingarhætta getur verið aukin hjá þér.

Fyrir báðar aðgerðir gildir að ekki má hefja meðferð ef blæðing er frá aðgerðarstað. Ef meðferð er ekki hafin á aðgerðardegi skal hefja meðferð með 2 hylkjum einu sinni á sólarhring.

Eftir aðgerð þegar skipt er um hnélið

Hefja skal meðferð með Pradaxa innan 1-4 klukkustunda eftir að aðgerð lýkur með því að taka eitt hylki. Eftir það á að taka tvö hylki einu sinni á sólarhring í 10 daga.

Eftir aðgerð þegar skipt er um mjaðmarlið

Hefja skal meðferð með Pradaxa innan 1-4 klukkustunda eftir að aðgerð lýkur með því að taka eitt hylki. Eftir það á að taka tvö hylki einu sinni á sólarhring í 28-35 daga.

Meðferð við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun hjá börnum

Pradaxa á að taka tvisvar á dag, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi, u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi. Bilið á milli skömmtunar þarf að vera eins nálægt 12 klukkustundum og mögulegt er.

Ráðlagður skammtur fer eftir þyngd og aldri. Læknirinn mun ákvarða réttan skammt. Læknirinn gæti aðlagð skammtinn þegar líður á meðferðina. Haltu áfram að nota öll önnur lyf, nema læknirinn hafi sagt þér að hætta að nota einhver þeirra.

Tafla 1 sýnir staka skammta og heildardagskammta af Pradaxa í milligrömmum (mg). Skammtarnir miðast við þyngd í kílógrömmum (kg) og aldur sjúklingsins í árum:

Tafla 1: Skammtatafla fyrir Pradaxa hylki

Samsetning þyngdar / aldurs		Stakur skammtur í mg	Heildardagskammtur í mg
Þyngd í kg	Aldur í árum		
11 til undir 13 kg	8 til yngri en 9 ára	75	150
13 til undir 16 kg	8 til yngri en 11 ára	110	220
16 til undir 21 kg	8 til yngri en 14 ára	110	220
21 til undir 26 kg	8 til yngri en 16 ára	150	300
26 til undir 31 kg	8 til yngri en 18 ára	150	300
31 til undir 41 kg	8 til yngri en 18 ára	185	370
41 til undir 51 kg	8 til yngri en 18 ára	220	440
51 til undir 61 kg	8 til yngri en 18 ára	260	520
61 til undir 71 kg	8 til yngri en 18 ára	300	600
71 til undir 81 kg	8 til yngri en 18 ára	300	600
81 kg og yfir	10 til yngri en 18 ára	300	600

Stakir skammtar sem krefjast samsetninga með fleiri en einu hylki:

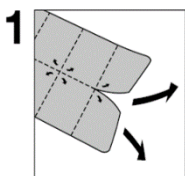
300 mg:	tvö 150 mg hylki eða fjögur 75 mg hylki
260 mg:	eitt 110 mg og eitt 150 mg hylki eða eitt 110 mg og tvö 75 mg hylki
220 mg:	tvö 110 mg hylki
185 mg:	eitt 75 mg og eitt 110 mg hylki
150 mg:	eitt 150 mg hylki eða tvö 75 mg hylki

Hvernig nota á Pradaxa

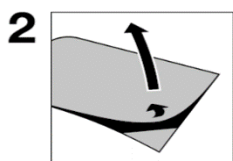
Pradaxa má taka með eða án matar. Gleypa á hylkið í heilu lagi með glasi af vatni, til að tryggja að lyfið berist niður í maga. Ekki má brjóta, tyggja eða opna hylkið til að taka kornin úr því, þar sem það getur aukið blæðingarhættu.

Leiðbeiningar um hvernig opna á þynnurnar

Eftirfarandi myndir sýna hvernig taka á Pradaxa hylki úr þynnunni



Rífið hverja staka þynnu af þynnuspjaldinu eftir rifgatalínunni.



Flettið álþynnunni aftan af spjaldinu og fjarlægið hylkið.

- Ekki má þrýsta hörðu hylkjunum í gegnum álþynnuna á þynnupakkningunni.
- Ekki fletta álþynnunni af fyrir en nota á hylki.

Leiðbeiningar fyrir glasið

- Þrýstið á lokið og snúið til að opna.
- Eftir að hylkið hefur verið fjarlægt á að setja lokið aftur á glasið og loka vel um leið og búið er að taka skammtinn.

Breyting á blóðþynningarmeðferð

Þú mátt ekki breyta blóðþynningarmeðferðinni án sérstakra leiðbeininga frá læknum.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of mikið af lyfinu er tekið er aukin hættu á blæðingum. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú hefur tekið of mörg hylki. Sértekið meðferðarúrræði er tiltækt.

Ef gleymist að taka Pradaxa

Forvörn gegn myndun blóðtappa eftir liðskiptaaðgerð á hné eða mjöðm

Taktu daglegan skammt af Pradaxa á sama tíma næsta dag.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Meðferð við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun hjá börnum

Taka má gleymdan skammt allt að 6 klst. fyrir næsta áætlaðan skammt.

Sleppa á gleymdum skammti ef styttri tími en 6 klst. er að næsta áætlaða skammti.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Pradaxa

Taktu Pradaxa nákvæmlega eins og mælt er fyrir um. Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða fyrst við lækinn, þar sem hætta á myndun blóðtappa gæti verið meiri ef þú hættir meðferðinni of snemma. Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir meltingartruflunum eftir að hafa tekið Pradaxa.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Pradaxa hefur áhrif á storknun blóðsins, þannig að flestar aukaverkanir eru tengdar einkennum eins og marblettum eða blæðingu. Meiriháttar eða verulegar blæðingar geta komið fyrir, sem eru alvarlegustu aukaverkanirnar og geta óháð staðsetningu valdið fötlun, lífshættu og jafnvel leitt til dauða. Í sumum tilvikum eru þessar blæðingar ekki augljósar.

Ef þú færð einhverja blæðingu sem stöðvast ekki af sjálfu sér eða ef þú færð einkenni um verulega blæðingu (mikið þróttleysi, þreytu, fölva, sundl, höfuðverk eða óútskýrða bólgu) skaltu ráðfæra þig tafarlaust við lækinn. Læknirinn gæti ákveðið að hafa nánara eftirlit með þér eða breyta lyfjagjöfni.

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli.

Hugsanlegar aukaverkanir sem eru taldar upp hér á eftir eru flokkaðar eftir því hve algengar þær eru.

Forvörn gegn myndun blóðtappa eftir liðskiptaaðgerð á hné eða mjöðm

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Minnkun blóðrauða (efnið í rauðum blóðkornum) í blóði
- Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Blætt getur frá nefi, í maga eða þörmum, frá getnaðarlim/leggöngum eða þvagrás (þ.m.t. blóð í þvagi sem litar þvag bleikt eða rautt), frá gyllinæð, frá endaþarmi, undir húð, í lið, frá eða eftir áverka eða eftir skurðaðgerð
- Margúll eða marblettir eftir skurðaðgerð
- Blóð finnst í saur í rannsóknarstofuprófi
- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- Lækkun á hlutfalli blóðkorna
- Ofnæmisviðbrögð
- Uppköst
- Tíðar, lausar eða vökvakenndar hægðir
- Ógleði
- Útferð úr sári (vökvi vætlar frá skurðsárinu)
- Hækkun lifrarensíma
- Gulnun húðar eða augnhvítu vegna lifrar- eða blóðsjúkdóma

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Blæðing
- Blætt getur í heilanum, úr skurðsári, frá stungustað eða frá íkomustað bláæðaleggs
- Blóðlituð útferð frá íkomustað bláæðaleggs
- Blóðugur hósti eða blóðlitaður hráki
- Fækkun blóðflagna í blóði
- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði eftir skurðaðgerð
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti eða hálsi
- Útbrot á húð sem einkennast af dökkrauðum, upphleyptum nöbbum og kláða vegna ofnæmisviðbragða
- Skyndilegar breytingar í húð sem hafa áhrif á lit og útlit
- Kláði
- Sár í maga eða þörmum (þ.m.t. sár í vélinda)
- Maga- og vélindabólga
- Bakflæði magavökva í vélinda
- Magaverkur eða kviðverkur
- Meltingartruflanir
- Kyngingarerfiðleikar
- Vökvakennd útferð úr sári
- Vökvakennd útferð úr sári eftir aðgerð

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Öndunarörðugleikar eða hvæsandi öndun
- Fækkun eða jafnvel skortur á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Hármisssir

Meðferð við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun hjá börnum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- Fækkun blóðflagna í blóði
- Útbrot á húð sem einkennast af dökkrauðum, upphleyptum nöbbum og kláða vegna ofnæmisviðbragða
- Skyndilegar breytingar í húð sem hafa áhrif á lit og útlit
- Myndun margúls
- Blóðnasir
- Bakflæði magavökva í vélinda
- Uppköst
- Ógleði
- Tíðar, lausar eða vökvakenndar hægðir
- Meltingartruflanir
- Hármisssir
- Hækkun lifrarensíma

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Fækkun á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Blæðing getur orðið í maga eða þörmum, frá heila, frá endaparmi, frá getnaðarlimi/leggöngum eða þvagfærum (þ.m.t. blóð í þvagi sem litar þvag bleikt eða rautt) eða undir húð
- Minnkun blóðrauða (efnið í rauðum blóðkornum) í blóði
- Lækkun á hlutfalli blóðkorna
- Kláði
- Blóðugur hósti eða blóðlitaður hráki
- Magaverkur eða kviðverkur
- Maga- og vélindabólga
- Ofnæmisviðbrögð
- Kyngingarerfiðleikar

- Gulnun húðar eða augnhvítu vegna lifrar- eða blóðsjúkdóma

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Skortur á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti eða hálsi
- Öndunarörðugleikar eða hvæsandi öndun
- Blæðing
- Blætt getur í lið eða frá áverka, úr skurðsári, frá stungustað eða frá íkomustað bláæðaleggs
- Blætt getur úr gyllinæð
- Sár í maga eða þörmum (þ.m.t. sár í vélinda)
- Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pradaxa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, þynnupakkningunni eða glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þynnupakkning: Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Glas: Eftir opnun skal nota lyfið innan 4 mánaða. Geymið glasið vel lokað. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pradaxa inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dabigatran. Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
- Önnur innihaldsefni eru tartarsýra, akasía, hýprómellósi, dímetikón 350, talkúm og hýdroxýprópýlsellulósi.
- Skel hylkisins inniheldur karragenan, kalíumklóríð, titandíoxíð og hýprómellósa.
- Svarta prentblekið inniheldur shellak, svart járnóxíð og kalíumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Pradaxa og pakkningastærðir

Pradaxa 75 mg eru hörð hylki (u.þ.b. 18 × 6 mm) með hvítt ógegnsætt lok og hvítan, ógegnsæjan botn. Vörumerki Boehringer Ingelheim er prentað á lokið og „R75“ á botn harða hylkisins.

Lyfið fæst í þynnupakkningum í öskjum sem innihalda 10 × 1, 30 × 1 eða 60 × 1 hörð hylki í rifgötuðum stakskammta álþynnum. Þar að auki fæst Pradaxa í þynnupakkningum í öskjum sem

innihalda 60 × 1 hörð hylki í hvítum rifgötuðum stakskammta álþynnum.

Lyfið fæst einnig í pólýprópýlen (plast) glösum með 60 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

og

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Pradaxa 110 mg hörð hylki dabigatran etexílat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pradaxa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pradaxa
3. Hvernig nota á Pradaxa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pradaxa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pradaxa og við hverju það er notað

Pradaxa inniheldur virka efnið dabigatran etexílat og tilheyrir flokki lyfja sem kallast segavarnarlyf. Það virkar með því að hindra efni í líkamanum sem á þátt í myndun blóðtappa.

Pradaxa er notað hjá fullorðnum til:

- að koma í veg fyrir myndun blóðtappa í bláæðum eftir liðskiptaaðgerð á hné eða mjöðm hjá fullorðnum.
- að minnka hættuna á myndun blóðtappa í heilaæðum (heilaslag) eða öðrum æðum í líkamanum ef þú ert með ákveðna tegund af óreglulegum hjartslætti sem kallast gáttatíf og a.m.k. einn annan áhættuþátt til viðbótar.
- meðferðar við blóðtöppum í bláæðum fótleggja og lungum og til að fyrirbyggja endurtekna blóðtappamyndun í bláæðum fótleggja og lungum.

Pradaxa er notað hjá börnum til:

- meðferðar við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun.

2. Áður en byrjað er að nota Pradaxa

Ekki má nota Pradaxa

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dabigatran etexílati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með verulega skerta nýrnastarfsemi.
- ef þér blæðir núna.
- ef þú ert með sjúkdóm í líffæri sem eykur hættuna á alvarlegri blæðingu (t.d. magasár, áverki eða blæðing í heila, nýleg skurðaðgerð á heila eða augum).
- ef þú hefur aukna blæðingartilhneigingu. Þetta getur verið meðfætt, af óþekktum orsökum eða

- vegna annarra lyfja.
- ef þú ert að nota lyf sem hindra blóðstorknun (t.d. warfarin, rivaroxaban, apixaban eða heparín), nema þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, á meðan þú ert með æðalegg í bláæð eða slagæð og færð heparín í æðalegginn til að halda honum opnum eða á meðan hjartslættinum er komið aftur í eðlilegt horf með aðgerð sem kallast brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs.
- ef þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdóm sem gæti valdið dauða.
- ef þú ert að nota ketókónazól til inntöku eða itrakónazól, lyf til meðhöndlunar á sveppasýkingum.
- ef þú ert að nota cyklosporin til inntöku, lyf til að fyrirbyggja höfnun líffæris eftir líffæraflutning.
- ef þú ert að nota dronedaron, lyf sem notað er við óeðlilegum hjartslætti.
- ef þú tekur lyfjasamsetningu með glecaprevíri og pibrentasvíri, veiruhamlandi lyf sem notað er til meðhöndlunar á lifrabólgu C.
- ef þú ert með gervihjartaloku sem krefst stöðugar blóðþynningar.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Pradaxa er notað. Einnig getur verið að þú þurfir að leita ráða hjá læknum meðan á meðferð með lyfinu stendur ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum eða ef þú þarft að fara í aðgerð.

Láttu lækinn vita af sjúkdómum og öðrum heilsufarsvandamálum sem þú ert með eða hefur verið með, sérstaklega þeim sem talin eru upp í eftirfarandi lista:

- Ef þú hefur aukna blæðingartilhneigingu, eins og:
 - ef þér hefur nýlega blætt.
 - ef tekið hefur verið vefsýni (fjarlægður hluti af vef til rannsóknar) úr þér undanfarinn mánuð.
 - ef þú hefur orðið fyrir alvarlegum áverka (t.d. beinbroti, höfuðáverka eða öðrum áverkum sem krefjast skurðaðgerðar).
 - ef þú ert með bólgusjúkdóm í vélinda eða maga.
 - ef þú ert með bakflæði magasafa upp í vélinda.
 - ef þú ert á lyfjameðferð sem gæti aukið blæðingarhættu. Sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Pradaxa“ hér að neðan.
 - ef þú ert að taka bólgueyðandi lyf, t.d. díklófenak, íbúprófen, piroxicam.
 - ef þú ert með hjartaþelsbólgu af völdum baktería (sýkingu í hjartalokum).
 - ef þú veist að þú ert með skerta nýrnastarfsemi eða ef þú þjáist af vökvaskorti (einkenni eru m.a. þorsti og lítið magn af dökkleitu (sterku) / freyðandi þvagi).
 - ef þú ert eldri en 75 ára.
 - ef þú ert fullorðinn sjúklingur og vegur 50 kg eða minna.
 - aðeins ef lyfið er notað handa börnum: ef barnið er með sýkingu umhverfis heilann eða í heilanum.
- Ef þú hefur fengið hjartaáfall eða hefur greinst með sjúkdóm sem eykur hættu á hjartaáfalli.
- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm sem tengist breytingum á niðurstöðum blóðrannsóknar. Notkun lyfsins er ekki ráðlögð í slíkum tilvikum.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Pradaxa

- Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð:
Í þessu tilviki verður að hætta meðferð með Pradaxa tímabundið vegna aukinnar blæðingarhættu meðan á aðgerð stendur og í stuttan tíma eftir að henni lýkur. Afar mikilvægt er að taka Pradaxa fyrir og eftir aðgerðina nákvæmlega á þeim tímum sem lækinn hefur sagt þér.

- Ef aðgerð felur í sér ísetningu leggs eða inndælingu í mænu (t.d. fyrir utanbasts- eða mænudeyfingu eða verkjastillingu):
 - er afar mikilvægt að taka Pradaxa fyrir og eftir aðgerðina nákvæmlega á þeim tímum sem lækinn hefur sagt þér.
 - skaltu láta lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir dofa eða máttleysi í fótum eða vandamáli með þarmana eða þvagblöðruna eftir lok svæfingar, því að tafarlaus meðferð er nauðsynleg.
- Ef þú dettur eða meiðir þig meðan á meðferð stendur, sérstaklega ef þú rekur höfuðið í. Leitaðu tafarlaust lækni- aðstoðar. Þú gætir þurft á lækni- skoðun að halda þar sem þú gætir verið í aukinni blæðingarhættu.
- Ef þú veist að þú ert með sjúkdóm sem kallast andfosfólípíð heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa), skaltu segja læknum frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni.

Notkun annarra lyfja samhliða Pradaxa

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. **Einkum skaltu láta lækinn vita áður en þú tekur Pradaxa ef þú tekur eitt af lyfjunum sem talin eru upp hér að neðan:**

- Lyf sem dregur úr blóðstorknun (warfarin, phenprocoumon, asenókúmaról, heparín, klópídógrél, prasugel, ticagrelor, rivaroxaban, acetýlsalicýlsýra)
- Lyf við sveppasýkingum (t.d. ketókónazól, itrakónazól) nema ef þau eru eingöngu borin á húðina
- Lyf við óeðlilegum hjartslætti (t.d. amíódarón, dronedaron, kínidín, verapamíl)
Ef þú tekur lyf sem inniheldur amíódarón, kínidín eða verapamíl gæti lækinn sagt þér að nota minni skammt af Pradaxa, en það fer eftir sjúkdómnum sem því var ávísað við. Sjá kafla 3.
- Lyf til að fyrirbyggja höfnun líffæris eftir líffæraígræðslu (t.d. takrolímus, cyklosporín)
- Lyfjasamsetningu með glecaprevíri og pibrentasvíri (veiruhamlandi lyf notað til meðhöndlunar á lifrabólgu C)
- Bólguþendi lyf og verkjastillandi lyf (t.d. acetýlsalicýlsýra, íbúprófen, díklófenak)
- Jóhannesarjurt (St. John's wort), náttúrulyf við þunglyndi
- Þunglyndislyf sem kallast sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar eða serótónín-norepinefrín endurupptökuhemlar
- Rifampísín eða klarítrómýsín (tvö sýklalyf)
- Veirusýkingalyf við alnæmi (AIDS) (t.d. ritonavír)
- Ákveðin lyf til meðhöndlunar á flogaveiki (t.d. karbamazepín, fenýtín)

Meðganga og brjóstgjöf

Áhrif Pradaxa á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt. Því á ekki að nota lyfið á meðgöngu nema samkvæmt ráðleggingu læknis. Konur á barneignaraldri ættu að forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með Pradaxa stendur.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Pradaxa.

Akstur og notkun véla

Pradaxa hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Pradaxa

Pradaxa hylki má nota handa fullorðnum og börnum 8 ára og eldri sem geta gleypst hylkin í heilu lagi. Pradaxa húðað kynni er fánlegt til meðferðar hjá börnum yngri en 12 ára um leið og þau eru fær um

að kyngja mjúkri fæðu.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Takið Pradaxa eins og ráðlagt er við eftirfarandi aðstæður:

Forvörn gegn myndun blóðtappa eftir liðskiptaaðgerð á hné eða mjöðm

Ráðlagður skammtur er **220 mg einu sinni á sólarhring** (tekið sem 2 hylki með 110 mg).

Ef **nýrnastarfsemi þín er skert** um meira en helming eða ef þú ert **75 ára eða eldri** er ráðlagður skammtur **150 mg einu sinni á sólarhring** (tekið sem 2 hylki með 75 mg).

Ef þú ert að taka lyf sem innihalda **amíóðarón, kínidín eða verapamíl** er ráðlagður skammtur **150 mg einu sinni á sólarhring** (tekið sem 2 hylki með 75 mg).

Ef þú ert að taka **lyf sem inniheldur verapamíl og nýrnastarfsemi þín er skert** um meira en helming, á að minnka skammtinn í **75 mg** af Pradaxa vegna þess að blæðingarhætta getur verið aukin hjá þér.

Fyrir báðar aðgerðir gildir að ekki má hefja meðferð ef blæðing er frá aðgerðarstað. Ef meðferð er ekki hafin á aðgerðardegi skal hefja meðferð með 2 hylkjum einu sinni á sólarhring.

Eftir aðgerð þegar skipt er um hnélið

Hefja skal meðferð með Pradaxa innan 1-4 klukkustunda eftir að aðgerð lýkur með því að taka eitt hylki. Eftir það á að taka tvö hylki einu sinni á sólarhring í 10 daga.

Eftir aðgerð þegar skipt er um mjaðmarlið

Hefja skal meðferð með Pradaxa innan 1-4 klukkustunda eftir að aðgerð lýkur með því að taka eitt hylki. Eftir það á að taka tvö hylki einu sinni á sólarhring í 28-35 daga.

Fyrirbyggjandi gegn teppu í heilaæðum eða æðum í líkamanum vegna myndunar blóðtappa þegar hjartsláttur er óeðlilegur og meðferð við blóðtöppum í bláæðum fótleggja og lungum, þ.m.t. fyrirbyggjandi meðferð til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun í bláæðum fótleggja og lungum

Ráðlagður skammtur er 300 mg, tekinn sem **eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring**.

Ef þú ert **80 ára eða eldri** er ráðlagður skammtur 220 mg, tekinn sem **eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring**.

Ef þú ert að taka **lyf sem inniheldur verapamíl** á að minnka skammtinn af Pradaxa niður í 220 mg, tekinn sem **eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring**, vegna þess að blæðingarhætta getur verið aukin hjá þér.

Ef þú ert **mögulega í aukinni blæðingarhættu** getur lækinn ákveðið að ávísa 220 mg skammti, tekinn sem **eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring**.

Þú mátt halda áfram að taka lyfið ef koma þarf hjartslættinum aftur í eðlilegt horf með aðgerð sem kallast rafvending. Taktu Pradaxa samkvæmt fyrirsmælum læknisins.

Ef lækningatæki (stoðneti) hefur verið komið fyrir í æð til að halda henni opinni með aðgerð sem kallast kransæðavíkkun með stoðneti, getur þú fengið meðferð með Pradaxa eftir að lækinn hefur ákveðið að náðst hafi góð stjórn á storknun blóðsins. Taktu Pradaxa samkvæmt fyrirsmælum læknisins.

Meðferð við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun hjá börnum

Pradaxa á að taka tvisvar á dag, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi, u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi. Bilið á milli skömmtunar þarf að vera eins nálægt 12 klukkustundum og mögulegt er.

Ráðlagður skammtur fer eftir þyngd og aldri. Læknirinn mun ákvarða réttan skammt. Læknirinn gæti aðlagð skammtinn þegar líður á meðferðina. Haltu áfram að nota öll önnur lyf, nema læknirinn hafi sagt þér að hætta að nota einhver þeirra.

Tafla 1 sýnir staka skammta og heildardagskammta af Pradaxa í milligrömmum (mg). Skammtarnir miðast við þyngd í kílógrömmum (kg) og aldur sjúklingsins í árum:

Tafla 1: Skammtatafla fyrir Pradaxa hylki

Samsetning þyngdar / aldurs		Stakur skammtur í mg	Heildardagskammtur í mg
Þyngd í kg	Aldur í árum		
11 til undir 13 kg	8 til yngri en 9 ára	75	150
13 til undir 16 kg	8 til yngri en 11 ára	110	220
16 til undir 21 kg	8 til yngri en 14 ára	110	220
21 til undir 26 kg	8 til yngri en 16 ára	150	300
26 til undir 31 kg	8 til yngri en 18 ára	150	300
31 til undir 41 kg	8 til yngri en 18 ára	185	370
41 til undir 51 kg	8 til yngri en 18 ára	220	440
51 til undir 61 kg	8 til yngri en 18 ára	260	520
61 til undir 71 kg	8 til yngri en 18 ára	300	600
71 til undir 81 kg	8 til yngri en 18 ára	300	600
81 kg og yfir	10 til yngri en 18 ára	300	600

Stakir skammtar sem krefjast samsetninga með fleiri en einu hylki:

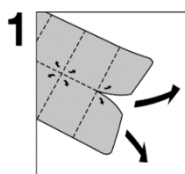
- 300 mg: tvö 150 mg hylki eða fjögur 75 mg hylki
- 260 mg: eitt 110 mg og eitt 150 mg hylki eða eitt 110 mg og tvö 75 mg hylki
- 220 mg: tvö 110 mg hylki
- 185 mg: eitt 75 mg og eitt 110 mg hylki
- 150 mg: eitt 150 mg hylki eða tvö 75 mg hylki

Hvernig nota á Pradaxa

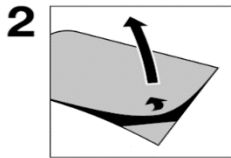
Pradaxa má taka með eða án matar. Gleypa á hylkið í heilu lagi með glasi af vatni, til að tryggja að lyfið berist niður í maga. Ekki má brjóta, tyggja eða opna hylkið til að taka kornin úr því, þar sem það getur aukið blæðingarhættu.

Leiðbeiningar um hvernig opna á þynnurnar

Eftirfarandi myndir sýna hvernig taka á Pradaxa hylki úr þynnunni



Rífið hverja staka þynnu af þynnuspjaldinu eftir rifgatalínunni.



Flettið álþynnunni aftan af spjaldinu og fjarlægið hylkið.

- Ekki má þrýsta hörðu hylkjunum í gegnum álþynnuna á þynnupakkningunni.
- Ekki fletta álþynnunni af fyrr en nota á hylki.

Leiðbeiningar fyrir glasið

- Þrýstið á lokið og snúið til að opna.
- Eftir að hylkið hefur verið fjarlægt á að setja lokið aftur á glasið og loka vel um leið og búið er að taka skammtinn.

Breyting á blóðþynningarmeðferð

Þú mátt ekki breyta blóðþynningarmeðferðinni án sérstakra leiðbeininga frá læknum.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of mikið af lyfinu er tekið er aukin hætt á blæðingum. Láttu læknum tafarlaust vita ef þú hefur tekið of mörg hylki. Sérstækt meðferðarúrræði er tiltækt.

Ef gleymist að taka Pradaxa

Forvörn gegn myndun blóðtappa eftir liðskiptaaðgerð á hné eða mjöðm

Taktu daglegan skammt af Pradaxa á sama tíma næsta dag.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Notkun hjá fullorðnum: Fyrirbyggjandi gegn teppu í heilaeðum eða æðum í líkamanum vegna myndunar blóðtappa þegar hjartsláttur er óeðlilegur og meðferð við blóðtöppum í bláeðum fótleggja og lungum, þ.m.t. fyrirbyggjandi meðferð til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun í bláeðum fótleggja og lungum

Notkun hjá börnum: Meðferð við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappa hjá börnum

Taka má gleymdan skammt allt að 6 klst. fyrir næsta áætlaðan skammt.

Sleppa á gleymdum skammti ef styttri tími en 6 klst. er að næsta áætlaða skammti.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Pradaxa

Taktu Pradaxa nákvæmlega eins og mælt er fyrir um. Ekki hætt að taka lyfið án þess að ræða fyrst við læknum, þar sem hætt á myndun blóðtappa gæti verið meiri ef þú hættir meðferðinni of snemma. Hafðu samband við læknum ef þú finnur fyrir meltingartruflunum eftir að hafa tekið Pradaxa.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Pradaxa hefur áhrif á storknun blóðsins, þannig að flestar aukaverkanir eru tengdar einkennum eins og marblettum eða blæðingu. Meiriháttar eða verulegar blæðingar geta komið fyrir, sem eru alvarlegustu

aukaverkanirnar og geta óháð staðsetningu valdið fötlun, lífshættu og jafnvel leitt til dauða. Í sumum tilvikum eru þessar blæðingar ekki augljósar.

Ef þú færð einhverja blæðingu sem stöðvast ekki af sjálfu sér eða ef þú færð einkenni um verulega blæðingu (mikið þróttleysi, þreytu, fölva, sundl, höfuðverk eða óútskýrða bólgu) skaltu ráðfæra þig tafarlaust við lækinn. Læknirinn gæti ákveðið að hafa nánara eftirlit með þér eða breyta lyfjagjöfni.

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli.

Hugsanlegar aukaverkanir sem eru taldar upp hér á eftir eru flokkaðar eftir því hve algengar þær eru.

Forvörn gegn myndun blóðtappa eftir liðskiptaaðgerð á hné eða mjöðm

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Minnkun blóðrauða (efnið í rauðum blóðkornum) í blóði
- Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Blætt getur frá nefi, í maga eða þörmum, frá getnaðarlim/leggöngum eða þvagrás (þ.m.t. blóð í þvagi sem litar þvag bleikt eða rautt), frá gyllinæð, frá endaparmi, undir húð, í lið, frá eða eftir áverka eða eftir skurðaðgerð
- Margúll eða marblettir eftir skurðaðgerð
- Blóð finnst í saur í rannsóknarstofuprófi
- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- Lækkun á hlutfalli blóðkorna
- Ofnæmisviðbrögð
- Uppköst
- Tíðar, lausar eða vökvakenndar hægðir
- Ógleði
- Útferð úr sári (vökvi vætlar frá skurðsárinu)
- Hækkun lifrarensíma
- Gulnun húðar eða augnhvítu vegna lifrar- eða blóðsjúkdóma

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Blæðing
- Blætt getur í heilanum, úr skurðsári, frá stungustað eða frá íkomustað bláæðaleggs
- Blóðlituð útferð frá íkomustað bláæðaleggs
- Blóðugur hósti eða blóðlitaður hráki
- Fækkun blóðflagna í blóði
- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði eftir skurðaðgerð
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti eða hálsi
- Útbrot á húð sem einkennast af dökkrauðum, upphleyptum nöbbum og kláða vegna ofnæmisviðbragða
- Skyndilegar breytingar í húð sem hafa áhrif á lit og útlit
- Kláði
- Sár í maga eða þörmum (þ.m.t. sár í vélinda)
- Maga- og vélindabólga
- Bakflæði magavökva í vélinda
- Magaverkur eða kviðverkur
- Meltingartruflanir
- Kyngingarerfiðleikar
- Vökvakennd útferð úr sári
- Vökvakennd útferð úr sári eftir aðgerð

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Öndunarörðugleikar eða hvæsandi öndun
- Fækkun eða jafnvel skortur á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Hármíssir

Fyrirbyggjandi gegn teppu í heilaæðum eða æðum í líkamanum vegna myndunar blóðtappa þegar hjartsláttur er óeðlilegur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blætt getur frá nefi, í maga eða þörmum, frá getnaðarlim/leggöngum eða þvagrás (þ.m.t. blóð í þvagi sem litar þvag bleikt eða rautt), eða undir húð
- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- Magaverkur eða kviðverkur
- Meltingartruflanir
- Tíðar, lausar eða vökvakenndar hægðir
- Ógleði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Blæðing
- Blætt getur frá gyllinæð, frá endaparmi eða í heilanum
- Myndun margúls
- Blóðugur hósti eða blóðlitaður hráki
- Fækkun blóðflagna í blóði
- Minnkun blóðrauða (efnið í rauðum blóðkornum) í blóði
- Ofnæmisviðbrögð
- Skyndilegar breytingar í húð sem hafa áhrif á lit og útlit
- Kláði
- Sár í maga eða þörmum (þ.m.t. sár í vélinda)
- Maga- og vélindabólga
- Bakflæði magavökva í vélinda
- Uppköst
- Kyngingarerfiðleikar
- Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Blætt getur í lið, úr skurðsári, frá áverka, frá stungustað eða frá íkomustað bláæðaleggs
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti eða hálsi
- Útbrot á húð sem einkennast af dökkrauðum, upphleyptum nöbbum og kláða vegna ofnæmisviðbragða
- Lækkun á hlutfalli blóðkorna
- Hækkun lifrarensíma
- Gulnun húðar eða augnhvítu vegna lifrar- eða blóðsjúkdóma

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Öndunarörðugleikar eða hvæsandi öndun
- Fækkun eða jafnvel skortur á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Hármíssir

Í klínískum rannsóknum voru tölur um tíðni hjartaáfalla hærri hjá Pradaxa en hjá warfaríni. Heildartíðnin var lág.

Meðferð við blóðtöppum í bláæðum fótleggja og lungum, þ.m.t. fyrirbyggjandi meðferð gegn endurtekinni blóðtappamyndun í bláæðum fótleggja og/eða lungum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blæðing getur orðið í nefi, í maga eða þörmum, frá endaparmi, frá getnaðarlimi/leggöngum eða

- þvagfærum (þ.m.t. blóð í þvagi sem litar þvag bleikt eða rautt) eða undir húð
- Meltingartruflanir

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Blæðing
- Blætt getur í lið eða úr sári
- Blætt getur úr gyllinæð
- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- Myndun margúls
- Blóðugur hósti eða blóðlitaður hráki
- Ofnæmisviðbrögð
- Skyndilegar breytingar í húð sem hafa áhrif á lit og útlit
- Kláði
- Sár í maga eða þörmum (þ.m.t. sár í vélinda)
- Maga- og vélindabólga
- Bakflæði magavökva í vélinda
- Ógleði
- Uppköst
- Magaverkur eða kviðverkur
- Tíðar, lausar eða vökvakenndar hægðir
- Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi
- Hækkun lifrarensíma

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Blætt getur úr skurðsári eða frá stungustað eftir inndælingu eða eftir uppsetningu bláæðaleggs eða í heila
- Fækkun blóðflagna í blóði
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti eða hálsi
- Útbrot á húð sem einkennast af dökkrauðum, upphleyptum nöbbum og kláða vegna ofnæmisviðbragða
- Kyngingarerfiðleikar

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Öndunarörðugleikar eða hvæsandir öndun
- Minnkun blóðrauða (efnið í rauðum blóðkornum) í blóði
- Lækkun á hlutfalli blóðkorna
- Fækkun eða jafnvel skortur á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Gulnun húðar eða augnhvítu vegna lifrar- eða blóðsjúkdóma
- Hármisssir

Í rannsóknaráætluninni var tíðni hjartaáfalla hærri hjá Pradaxa en hjá warfaríni. Heildartíðnin var lág. Ójafnvægi í tíðni hjartaáfalla kom ekki fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dabigatran samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Meðferð við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun hjá börnum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- Fækkun blóðflagna í blóði
- Útbrot á húð sem einkennast af dökkrauðum, upphleyptum nöbbum og kláða vegna ofnæmisviðbragða
- Skyndilegar breytingar í húð sem hafa áhrif á lit og útlit
- Myndun margúls
- Blóðnasir
- Bakflæði magavökva í vélinda
- Uppköst

- Ógleði
- Tíðar, lausar eða vökvakenndar hægðir
- Meltingartruflanir
- Hármisssir
- Hækkun lifrarensíma

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Fækkun á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Blæðing getur orðið í maga eða þörmum, frá heila, frá endaparmi, frá getnaðarlimi/leggöngum eða þvagfærum (þ.m.t. blóð í þvagi sem litar þvag bleikt eða rautt) eða undir húð
- Minnkun blóðrauða (efnið í rauðum blóðkornum) í blóði
- Lækkun á hlutfalli blóðkorna
- Kláði
- Blóðugur hósti eða blóðlitaður hráki
- Magaverkur eða kviðverkur
- Maga- og vélindabólga
- Ofnæmisviðbrögð
- Kyngingarerfiðleikar
- Gulnun húðar eða augnhvítu vegna lifrar- eða blóðsjúkdóma

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Skortur á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti eða hálsi
- Öndunarörðugleikar eða hvæsandi öndun
- Blæðing
- Blætt getur í lið eða frá áverka, úr skurðsári, frá stungustað eða frá íkomustað bláæðaleggs
- Blætt getur úr gyllinæð
- Sár í maga eða þörmum (þ.m.t. sár í vélinda)
- Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pradaxa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, þynnupakkningunni eða glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þynnupakkning: Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Glas: Eftir opnun skal nota lyfið innan 4 mánaða. Geymið glasið vel lokað. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pradaxa inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dabigatran. Hvert hart hylki inniheldur 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
- Önnur innihaldsefni eru tartarsýra, akasía, hýprómellósi, dímetikón 350, talkúm og hýdroxýprópýlsellulósi.
- Skel hylkisins inniheldur karragenan, kalíumklóríð, titandíoxíð, indígótín og hýprómellósa.
- Svarta prentblekið inniheldur shellak, svart járnoxíð og kalíumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Pradaxa og pakkningastærðir

Pradaxa 110 mg eru hörð hylki (u.þ.b. 19×7 mm) með ljósblátt ógegnsett lok og ljósbláan, ógegnsetjan botn. Vörumerki Boehringer Ingelheim er prentað á lokið og „R110” á botn harða hylkisins.

Lyfið fæst í þynnupakkningum í öskjum sem innihalda 10×1 , 30×1 eða 60×1 hörð hylki, fjölpakkningu sem inniheldur 3 pakkningar af 60×1 hörðu hylki (180 hörð hylki) eða fjölpakkningu sem inniheldur 2 pakkningar af 50×1 hörðu hylki (100 hörð hylki) í rifgötuðum stakskammta álþynnum. Þar að auki fæst Pradaxa í þynnupakkningum í öskjum sem innihalda 60×1 hörð hylki í hvítum rifgötuðum stakskammta álþynnum.

Lyfið fæst einnig í pólýprópýlen (plast) glösum með 60 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

og

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.ż.o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Pradaxa 150 mg hörð hylki dabigatran etexílat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pradaxa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pradaxa
3. Hvernig nota á Pradaxa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pradaxa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pradaxa og við hverju það er notað

Pradaxa inniheldur virka efnið dabigatran etexílat og tilheyrir flokki lyfja sem kallast segavarnarlyf. Það virkar með því að hindra efni í líkamanum sem á þátt í myndun blóðtappa.

Pradaxa er notað hjá fullorðnum til:

- að minnka hættuna á myndun blóðtappa í heilaeðum (heilaslag) eða öðrum æðum í líkamanum ef þú ert með ákveðna tegund af óreglulegum hjartslætti sem kallast gáttatif og a.m.k. einn annan áhættuþátt til viðbótar.
- meðferðar við blóðtöppum í bláæðum fótleggja og lungum og til að fyrirbyggja endurtekna blóðtappamyndun í bláæðum fótleggja og lungum.

Pradaxa er notað hjá börnum til:

- meðferðar við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun.

2. Áður en byrjað er að nota Pradaxa

Ekki má nota Pradaxa

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dabigatran etexílati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með verulega skerta nýrnastarfsemi.
- ef þér blæðir núna.
- ef þú ert með sjúkdóm í líffæri sem eykur hættuna á alvarlegri blæðingu (t.d. magasár, áverki eða blæðing í heila, nýleg skurðaðgerð á heila eða augum).
- ef þú hefur aukna blæðingartilhneigingu. Þetta getur verið meðfætt, af óþekktum orsökum eða vegna annarra lyfja.
- ef þú ert að nota lyf sem hindra blóðstorknun (t.d. warfarin, rivaroxaban, apixaban eða heparín), nema þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, á meðan þú ert með æðalegg í bláæð

eða slagæð og færð heparín í æðalegginn til að halda honum opnum eða á meðan hjartslættinum er komið aftur í eðlilegt horf með aðgerð sem kallast brennsluaðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs.

- ef þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdóm sem gæti valdið dauða.
- ef þú ert að nota ketókónazól til inntöku eða itrakónazól, lyf til meðhöndlunar á sveppasýkingum.
- ef þú ert að nota cyklosporin til inntöku, lyf til að fyrirbyggja höfnun líffæris eftir líffæraflutning.
- ef þú ert að nota dronedaron, lyf sem notað er við óeðlilegum hjartslætti.
- ef þú tekur lyfjasamsetningu með glecaprevíri og pibrentasvíri, veiruhamlandi lyf sem notað er til meðhöndlunar á lifrabólgu C.
- ef þú ert með gervihjartaloku sem krefst stöðugar blóðþynningar.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Pradaxa er notað. Einnig getur verið að þú þurfir að leita ráða hjá læknum meðan á meðferð með lyfinu stendur ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum eða ef þú þarft að fara í aðgerð.

Láttu lækinn vita af sjúkdómum og öðrum heilsufarsvandamálum sem þú ert með eða hefur verið með, sérstaklega þeim sem talin eru upp í eftirfarandi lista:

- Ef þú hefur aukna blæðingartilhneigingu, eins og:
 - ef þér hefur nýlega blætt.
 - ef tekið hefur verið vefsýni (fjarlægður hluti af vef til rannsóknar) úr þér undanfarinn mánuð.
 - ef þú hefur orðið fyrir alvarlegum áverka (t.d. beinbroti, höfuðáverka eða öðrum áverkum sem krefjast skurðaðgerðar).
 - ef þú ert með bólgusjúkdóm í vélinda eða maga.
 - ef þú ert með bakflæði magasafa upp í vélinda.
 - ef þú ert á lyfjameðferð sem gæti aukið blæðingarhættu. Sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Pradaxa“ hér að neðan.
 - ef þú ert að taka bólgueyðandi lyf, t.d. díklófenak, íbúprófen, piroxicam.
 - ef þú ert með hjartaþelsbólgu af völdum baktería (sýkingu í hjartalokum).
 - ef þú veist að þú ert með skerta nýrnastarfsemi eða ef þú þjáist af vökvaskorti (einkenni eru m.a. þorsti og lítið magn af dökkleitu (sterku) / freyðandi þvagi).
 - ef þú ert eldri en 75 ára.
 - ef þú ert fullorðinn sjúklingur og vegur 50 kg eða minna.
 - aðeins ef lyfið er notað handa börnum: ef barnið er með sýkingu umhverfis heilann eða í heilanum.
- Ef þú hefur fengið hjartaáfall eða hefur greinst með sjúkdóm sem eykur hættu á hjartaáfalli.
- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm sem tengist breytingum á niðurstöðum blóðrannsókna. Notkun lyfsins er ekki ráðlögð í slíkum tilvikum.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Pradaxa

- Ef þú þarft að fara í skurðaðgerð:
Í þessu tilviki verður að hætta meðferð með Pradaxa tímabundið vegna aukinnar blæðingarhættu meðan á aðgerð stendur og í stuttan tíma eftir að henni lýkur. Afar mikilvægt er að taka Pradaxa fyrir og eftir aðgerðina nákvæmlega á þeim tímum sem lækinn hefur sagt þér.
- Ef aðgerð felur í sér ísetningu leggs eða inndælingu í mænu (t.d. fyrir utanbasts- eða mænudeyfingu eða verkjastillingu):
 - er afar mikilvægt að taka Pradaxa fyrir og eftir aðgerðina nákvæmlega á þeim tímum sem

- lækinn hefur sagt þér.
- skaltu láta lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir dofa eða máttleysi í fótum eða vandamáli með þarmana eða þvagblöðruna eftir lok svæfingar, því að tafarlaus meðferð er nauðsynleg.
- Ef þú dettur eða meiðir þig meðan á meðferð stendur, sérstaklega ef þú rekur höfuðið í. Leitaðu tafarlaust lækni- og sálfræðingum. Þú gætir þurft á lækni- og sálfræðingum að halda þar sem þú gætir verið í aukinni blæðingarhættu.
- Ef þú veist að þú ert með sjúkdóm sem kallast andföskólípið heilkenni (röskun í ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa), skaltu segja lækni þínu frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni.

Notkun annarra lyfja samhliða Pradaxa

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. **Einkum skaltu láta lækinn vita áður en þú tekur Pradaxa ef þú tekur eitt af lyfjunum sem talin eru upp hér að neðan:**

- Lyf sem dregur úr blóðstorknun (warfarin, phenprocoumon, asenókúmaról, heparín, klópídógrél, prasugel, ticagrelor, rivaroxaban, acetýlsalicýlsýra)
- Lyf við sveppasýkingum (t.d. ketókónazól, itrakónazól) nema ef þau eru eingöngu borin á húðina
- Lyf við óeðlilegum hjartslætti (t.d. amíódarón, dronedaron, kínidín, verapamíl)
Ef þú tekur lyf sem inniheldur verapamíl gæti lækinn sagt þér að nota minni skammt af Pradaxa, en það fer eftir sjúkdómnum sem þú var ávísað við. Sjá kafla 3.
- Lyf til að fyrirbyggja höfnun líffæris eftir líffæraígræðslu (t.d. takrolímus, cyklosporín)
- Lyfjasamsetningu með glecaprevíri og pibrentasvíri (veiruhamlandi lyf notað til meðhöndlunar á lifrabólgu C)
- Bólguæðandi lyf og verkjastillandi lyf (t.d. acetýlsalicýlsýra, íbúprófen, díklófenak)
- Jóhannesarjurt (St. John's wort), náttúrulyf við þunglyndi
- Þunglyndislyf sem kallast sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar eða serótónín-norepinefrín endurupptökuhemlar
- Rifampísín eða klarítrómýsín (tvö sýklalyf)
- Veirusýkingalyf við alnæmi (AIDS) (t.d. ritonavír)
- Ákveðin lyf til meðhöndlunar á flogaveiki (t.d. karbamazepín, fenýtóín)

Meðganga og brjóstgjöf

Áhrif Pradaxa á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt. Því á ekki að nota lyfið á meðgöngu nema samkvæmt ráðleggingu læknis. Konur á barneignaraldri ættu að forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með Pradaxa stendur.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Pradaxa.

Akstur og notkun véla

Pradaxa hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Pradaxa

Pradaxa hylki má nota handa fullorðnum og börnum 8 ára og eldri sem geta gleypst hylkin í heilu lagi. Pradaxa húðað kyrti er fánlegt til meðferðar hjá börnum yngri en 12 ára um leið og þau eru fær um að kyngja mjúkra fæðu.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita

upplýsinga hjá læknum.

Takið Pradaxa eins og ráðlagt er við eftirfarandi aðstæður:

Fyrirbyggjandi gegn teppu í heilaæðum eða æðum í líkamanum vegna myndunar blóðtappa þegar hjartsláttur er óeðlilegur og meðferð við blóðtöppum í bláæðum fótleggja og lungum, þ.m.t. fyrirbyggjandi meðferð til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun í bláæðum fótleggja og lungum

Ráðlagður skammtur er 300 mg, tekinn sem eitt **150 mg hylki tvisvar á sólarhring**.

Ef þú ert **80 ára eða eldri** er ráðlagður skammtur 220 mg, tekinn sem **eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring**.

Ef þú ert að taka **lyf sem inniheldur verapamíl** á að minnka skammtinn af Pradaxa niður í 220 mg, tekinn sem **eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring**, vegna þess að blæðingarhætta getur verið aukin hjá þér.

Ef þú ert **mögulega í aukinni blæðingarhættu** getur læknirinn ákveðið að ávísa 220 mg skammti, tekinn sem **eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring**.

Þú mátt halda áfram að taka lyfið ef koma þarf hjartslættinum aftur í eðlilegt horf með aðgerð sem kallast rafvending eða með aðgerð sem kallast brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs. Taktu Pradaxa samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Ef lækningatæki (stöðneti) hefur verið komið fyrir í æð til að halda henni opinni með aðgerð sem kallast kransæðavíkkun með stöðneti, getur þú fengið meðferð með Pradaxa eftir að læknirinn hefur ákveðið að náðst hafi góð stjórn á storknun blóðsins. Taktu Pradaxa samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Meðferð við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun hjá börnum

Pradaxa á að taka tvisvar á dag, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi, u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi. Bilið á milli skömmtunar þarf að vera eins nálægt 12 klukkustundum og mögulegt er.

Ráðlagður skammtur fer eftir þyngd og aldri. Læknirinn mun ákvarða réttan skammt. Læknirinn gæti aðlagð skammtinn þegar líður á meðferðina. Haltu áfram að nota öll önnur lyf, nema læknirinn hafi sagt þér að hætta að nota einhver þeirra.

Tafla 1 sýnir staka skammta og heildardagskammta af Pradaxa í milligrömmum (mg). Skammtarnir miðast við þyngd í kílógrömmum (kg) og aldur sjúklingsins í árum.

Tafla 1: Skammtatafla fyrir Pradaxa hylki

Samsetning þyngdar / aldurs		Stakur skammtur í mg	Heildardagskammtur í mg
Þyngd í kg	Aldur í árum		
11 til undir 13 kg	8 til yngri en 9 ára	75	150
13 til undir 16 kg	8 til yngri en 11 ára	110	220
16 til undir 21 kg	8 til yngri en 14 ára	110	220
21 til undir 26 kg	8 til yngri en 16 ára	150	300
26 til undir 31 kg	8 til yngri en 18 ára	150	300
31 til undir 41 kg	8 til yngri en 18 ára	185	370
41 til undir 51 kg	8 til yngri en 18 ára	220	440
51 til undir 61 kg	8 til yngri en 18 ára	260	520
61 til undir 71 kg	8 til yngri en 18 ára	300	600
71 til undir 81 kg	8 til yngri en 18 ára	300	600
81 kg og yfir	10 til yngri en 18 ára	300	600

Stakir skammtar sem krefjast samsetninga með fleiri en einu hylki:

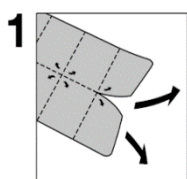
- 300 mg: tvö 150 mg hylki eða
fjögur 75 mg hylki
- 260 mg: eitt 110 mg og eitt 150 mg hylki eða
eitt 110 mg og tvö 75 mg hylki
- 220 mg: tvö 110 mg hylki
- 185 mg: eitt 75 mg og eitt 110 mg hylki
- 150 mg: eitt 150 mg hylki eða
tvö 75 mg hylki

Hvernig nota á Pradaxa

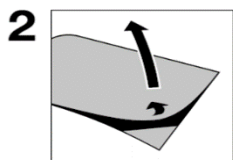
Pradaxa má taka með eða án matar. Gleypa á hylkið í heilu lagi með glasi af vatni, til að tryggja að lyfið berist niður í maga. Ekki má brjóta, tyggja eða opna hylkið til að taka kornin úr því, þar sem það getur aukið blæðingarhættu.

Leiðbeiningar um hvernig opna á þynnurnar

Eftirfarandi myndir sýna hvernig taka á Pradaxa hylki úr þynnunni



Rífið hverja staka þynnu af þynnuspjaldinu eftir rifgatalínunni.



Flettið álþynnunni aftan af spjaldinu og fjarlægið hylkið.

- Ekki má þrýsta hörðu hylkjunum í gegnum álþynnuna á þynnupakkningunni.
- Ekki fletta álþynnunni af fyrr en nota á hylki.

Leiðbeiningar fyrir glasið

- Þrýstið á lokið og snúið til að opna.

- Eftir að hylkið hefur verið fjarlægt á að setja lokið aftur á glasið og loka vel um leið og búið er að taka skammtinn.

Breyting á blóðþynningarmeðferð

Þú mátt ekki breyta blóðþynningarmeðferðinni án sérstakra leiðbeininga frá læknum.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of mikið af lyfinu er tekið er augin hættu á blæðingum. Láttu læknum tafarlaust vita ef þú hefur tekið of mörg hylki. Sérstækt meðferðarúrræði er tiltækt.

Ef gleymist að taka Pradaxa

Taka má gleymdan skammt allt að 6 klst. fyrir næsta áætlaðan skammt. Sleppa á gleymdum skammti ef styttri tími en 6 klst. er að næsta áætlaða skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Pradaxa

Taktu Pradaxa nákvæmlega eins og mælt er fyrir um. Ekki hættu að taka lyfið án þess að ræða fyrst við læknum, þar sem hættu á myndun blóðtappa gæti verið meiri ef þú hættir meðferðinni of snemma. Hafðu samband við læknum ef þú finnur fyrir meltingartruflunum eftir að hafa tekið Pradaxa.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Pradaxa hefur áhrif á storknun blóðsins, þannig að flestar aukaverkanir eru tengdar einkennum eins og marblettum eða blæðingu. Meiriháttar eða verulegar blæðingar geta komið fyrir, sem eru alvarlegustu aukaverkanirnar og geta óháð staðsetningu valdið fötlun, lífshættu og jafnvel leitt til dauða. Í sumum tilvikum eru þessar blæðingar ekki augljósar.

Ef þú færð einhverja blæðingu sem stöðvast ekki af sjálfu sér eða ef þú færð einkenni um verulega blæðingu (mikið þróttleysi, þreytu, fölva, sundl, höfuðverk eða óútskýrða bólgu) skaltu ráðfæra þig tafarlaust við læknum. Læknirinn gæti ákveðið að hafa nánara eftirlit með þér eða breyta lyfjagjöfinni.

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli.

Hugsanlegar aukaverkanir sem eru taldar upp hér á eftir eru flokkaðar eftir því hve algengar þær eru.

Fyrirbyggjandi gegn teppu í heilaeðum eða æðum í líkamanum vegna myndunar blóðtappa þegar hjartsláttur er óeðlilegur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blætt getur frá nefi, í maga eða þörmum, frá getnaðarlim/leggöngum eða þvagrás (þ.m.t. blóð í þvagi sem litur þvag bleikt eða rautt), eða undir húð
- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- Magaverkur eða kviðverkur
- Meltingartruflanir
- Tíðar, lausar eða vökvakenndar hægðir
- Ógleði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Blæðing
- Blætt getur frá gyllinæð, frá endaparmi eða í heilanum
- Myndun margúls
- Blóðugur hósti eða blóðlitaður hráki
- Fækkun blóðflagna í blóði
- Minnkun blóðrauða (efnið í rauðum blóðkornum) í blóði
- Ofnæmisviðbrögð
- Skyndilegar breytingar í húð sem hafa áhrif á lit og útlit
- Kláði
- Sár í maga eða þörmum (þ.m.t. sár í vélinda)
- Maga- og vélindabólga
- Bakflæði magavökva í vélinda
- Uppköst
- Kyngingarerfiðleikar
- Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Blætt getur í lið, úr skurðsári, frá áverka, frá stungustað eða frá íkomustað bláæðaleggs
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti eða hálsi
- Útbrot á húð sem einkennast af dökkrauðum, upphleyptum nöbbum og kláða vegna ofnæmisviðbragða
- Lækkun á hlutfalli blóðkorna
- Hækkun lifrarensíma
- Gulnun húðar eða augnhvítu vegna lifrar- eða blóðsjúkdóma

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Öndunarörðugleikar eða hvæsandir öndun
- Fækkun eða jafnvel skortur á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Hármisssir

Í klínískum rannsóknum voru tölur um tíðni hjartaáfalla hærri hjá Pradaxa en hjá warfaríni. Heildartíðnin var lág.

Meðferð við blóðtöppum í bláæðum fótleggja og lungum, þ.m.t. fyrirbyggjandi meðferð gegn endurtekinni blóðtappamyndun í bláæðum fótleggja og/eða lungum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blæðing getur orðið í nefi, í maga eða þörmum, frá endaparmi, frá getnaðarlimi/leggöngum eða þvagfærum (þ.m.t. blóð í þvagi sem litar þvag bleikt eða rautt) eða undir húð
- Meltingartruflanir

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Blæðing
- Blætt getur í lið eða úr sári
- Blætt getur úr gyllinæð
- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- Myndun margúls
- Blóðugur hósti eða blóðlitaður hráki
- Ofnæmisviðbrögð
- Skyndilegar breytingar í húð sem hafa áhrif á lit og útlit
- Kláði
- Sár í maga eða þörmum (þ.m.t. sár í vélinda)
- Maga- og vélindabólga
- Bakflæði magavökva í vélinda
- Ógleði

- Uppköst
- Magaverkur eða kviðverkur
- Tíðar, lausar eða vökvakenndar hægðir
- Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi
- Hækkun lifrarensíma

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Blætt getur úr skurðsári eða frá stungustað eftir inndælingu eða eftir uppsetningu bláæðaleggs eða í heila
- Fækkun blóðflagna í blóði
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti eða hálsi
- Útbrot á húð sem einkennast af dökkrauðum, upphleyptum nöbbum og kláða vegna ofnæmisviðbragða
- Kyngingarerfiðleikar

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Öndunarörðugleikar eða hvæsandir öndun
- Minnkun blóðrauða (efnið í rauðum blóðkornum) í blóði
- Lækkun á hlutfalli blóðkorna
- Fækkun eða jafnvel skortur á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Gulnun húðar eða augnhvítu vegna lifrar- eða blóðsjúkdóma
- Hármíssir

Í rannsóknaráætluninni var tíðni hjartaáfalla hærri hjá Pradaxa en hjá warfaríni. Heildartíðnin var lág. Ójafnvægi í tíðni hjartaáfalla kom ekki fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dabigatran samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Meðferð við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun hjá börnum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- Fækkun blóðflagna í blóði
- Útbrot á húð sem einkennast af dökkrauðum, upphleyptum nöbbum og kláða vegna ofnæmisviðbragða
- Skyndilegar breytingar í húð sem hafa áhrif á lit og útlit
- Myndun margúls
- Blóðnasir
- Bakflæði magavökva í vélinda
- Uppköst
- Ógleði
- Tíðar, lausar eða vökvakenndar hægðir
- Meltingartruflanir
- Hármíssir
- Hækkun lifrarensíma

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Fækkun á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Blæðing getur orðið í maga eða þörmum, frá heila, frá endaparmi, frá getnaðarlimi/leggöngum eða þvagfærum (þ.m.t. blóð í þvagi sem litur þvag bleikt eða rautt) eða undir húð
- Minnkun blóðrauða (efnið í rauðum blóðkornum) í blóði
- Lækkun á hlutfalli blóðkorna
- Kláði
- Blóðugur hósti eða blóðlitaður hráki
- Magaverkur eða kviðverkur
- Maga- og vélindabólga
- Ofnæmisviðbrögð

- Kyngingarerfiðleikar
- Gulnun húðar eða augnhvítu vegna lifrar- eða blóðsjúkdóma

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Skortur á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti eða hálsi
- Öndunarörðugleikar eða hvæsandi öndun
- Blæðing
- Blætt getur í lið eða frá áverka, úr skurðsári, frá stungustað eða frá íkomustað bláæðaleggs
- Blætt getur úr gyllinæð
- Sár í maga eða þörmum (þ.m.t. sár í vélinda)
- Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pradaxa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, þynnupakkningunni eða glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þynnupakkning: Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Glas: Eftir opnun skal nota lyfið innan 4 mánaða. Geymið glasið vel lokað. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pradaxa inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dabigatran. Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
- Önnur innihaldsefni eru tartarsýra, akasía, hýprómellósi, dímetikón 350, talkúm og hýdroxýprópýlsellulósi.
- Skel hylkisins inniheldur karragenan, kalíumklóríð, titandíoxíð, indígótín og hýprómellósa.
- Svarta prentblekið inniheldur shellak, svart járnóxíð og kalíumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Pradaxa og pakkningastærðir

Pradaxa 150 mg eru hörð hylki (u.þ.b. 22 × 8 mm) með ljósblátt ógegnsætt lok og hvítan, ógegnsæjan botn. Vörumerki Boehringer Ingelheim er prentað á lokið og „R150“ á botn harða hylkisins.

Lyfið fæst í þynnupakkningum í öskjum sem innihalda 10 × 1, 30 × 1 eða 60 × 1 hörð hylki,

fjölpakkningu sem inniheldur 3 pakkningar af 60×1 hörðu hylki (180 hörð hylki) eða fjölpakkningu sem inniheldur 2 pakkningar af 50×1 hörðu hylki (100 hörð hylki) í rifgötuðum stakskammta álpynnum. Þar að auki fæst Pradaxa í þynnupakkningum í öskjum sem innihalda 60×1 hörð hylki í hvítum rifgötuðum stakskammta álpynnum.

Lyfið fæst einnig í pólýprópýlen (plast) glösum með 60 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

og

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Pradaxa 20 mg húðað kynni
Pradaxa 30 mg húðað kynni
Pradaxa 40 mg húðað kynni
Pradaxa 50 mg húðað kynni
Pradaxa 110 mg húðað kynni
Pradaxa 150 mg húðað kynni
dabigatran etexílat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis barnsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá barninu.
- Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pradaxa og við hverju það er notað
2. Áður en barnið byrjar að nota Pradaxa
3. Hvernig nota á Pradaxa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pradaxa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pradaxa og við hverju það er notað

Pradaxa inniheldur virka efnið dabigatran etexílat og tilheyrir flokki lyfja sem kallast segavarnarlyf. Það virkar með því að hindra efni í líkamanum sem á þátt í myndun blóðtappa.

Pradaxa er notað hjá börnum til meðferðar við blóðtöppum og til að koma í veg fyrir endurtekna blóðtappamyndun.

2. Áður en barnið byrjar að nota Pradaxa

Ekki má nota Pradaxa

- ef barnið er með ofnæmi fyrir dabigatran etexílati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef barnið er með verulega skerta nýrnastarfsemi.
- ef barninu blæðir núna.
- ef barnið er með sjúkdóm í líffæri sem eykur hættuna á alvarlegri blæðingu (t.d. magasár, áverki eða blæðing í heila, nýleg skurðaðgerð á heila eða augum).
- ef barnið hefur aukna blæðingartilhneigingu. Þetta getur verið meðfætt, af óþekktum orsökum eða vegna annarra lyfja.
- ef barninu hefur verið gefið lyf sem hindra blóðstorknun (t.d. warfarín, rivaroxaban, apixaban eða heparín), nema þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, eða á meðan barnið er með æðalegg í bláæð eða slagæð og fær heparín í æðalegginn til að halda honum opnum.
- ef barnið er með verulega skerta lifrarástarfsemi eða lifrarsjúkdóm sem gæti valdið dauða.
- ef barninu hefur verið gefið ketókónazól til inntöku eða itrakónazól, lyf til meðhöndlunar á sveppasýkingum.
- ef barninu hefur verið gefið cyklosporín til inntöku, lyf til að fyrirbyggja höfnun líffæris eftir

líffæraflutning.

- ef barninu hefur verið gefið dronedaron, lyf sem notað er við óeðlilegum hjartslætti.
- ef barninu hefur verið gefin lyfjasamsetning með glecaprevíri og pibrentasvíri, veiruhamlandi lyf sem notað er til meðhöndlunar á lifrabólgu C.
- ef barnið hefur fengið gervihjartaloku sem krefst stöðugar blóðþýnningar.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni barnsins áður en þú gefur barninu Pradaxa. Einnig getur verið að þú þurfir að leita ráða hjá lækni barnsins meðan á meðferð með lyfinu stendur ef barnið finnur fyrir einhverjum einkennum eða ef barnið þarf að fara í aðgerð.

Láttu lækni barnsins vita af sjúkdómum og öðrum heilsufarsvandamálum sem barnið er með eða hefur verið með, sérstaklega þeim sem talin eru upp í eftirfarandi lista:

- Ef barnið hefur aukna blæðingartilhneigingu, eins og:
 - ef barninu hefur nýlega blætt.
 - ef tekið hefur verið vefsýni (fjarlægður hluti af vef til rannsóknar) úr barninu undanfarinn mánuð.
 - ef barnið hefur orðið fyrir alvarlegum áverka (t.d. beinbroti, höfuðáverka eða öðrum áverkum sem krefjast skurðaðgerðar).
 - ef barnið er með bólgusjúkdóm í vélinda eða maga.
 - ef barnið er með bakflæði magasafa upp í vélinda.
 - ef barnið er á lyfjameðferð sem gæti aukið blæðingarhættu. Sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Pradaxa“ hér fyrir neðan.
 - ef barninu hefur verið gefið bólgueyðandi lyf, t.d. díklófenak, íbúprófen, piroxicam.
 - ef barnið er með hjartaþelssbólgu af völdum bakteria (sýkingu í hjartalokum).
 - ef þú veist að barnið er með skerta nýrnastarfsemi eða ef barnið þjáist af vökvaskorti (einkenni eru m.a. þorsti og lítið magn af dökkleitu (sterku) / freyðandi þvagi).
 - ef barnið er með sýkingu umhverfis heilann eða í heilanum.
- Ef barnið hefur fengið hjartaáfall eða hefur greinst með sjúkdóm sem eykur hættu á hjartaáfalli.
- Ef barnið er með lifrarsjúkdóm sem tengist breytingum á niðurstöðum blóðrannsókna. Notkun lyfsins er ekki ráðlögð í slíkum tilvikum.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Pradaxa

- Ef barnið þarf að fara í skurðaðgerð:
Í þessu tilviki verður að hætta meðferð með Pradaxa tímabundið vegna aukinnar blæðingarhættu meðan á aðgerð stendur og í stuttan tíma eftir að henni lýkur. Afar mikilvægt er að gefa Pradaxa fyrir og eftir aðgerðina nákvæmlega á þeim tímum sem læknir barnsins hefur sagt þér.
- Ef aðgerð felur í sér ísetningu leggs eða inndælingu í mænu barnsins (t.d. fyrir utanbasts- eða mænudeyfingu eða verkjastillingu):
 - er afar mikilvægt að gefa Pradaxa fyrir og eftir aðgerðina nákvæmlega á þeim tímum sem læknir barnsins hefur sagt þér.
 - skaltu láta lækni barnsins tafarlaust vita ef barnið finnur fyrir dofa eða máttleysi í fótum eða vandamáli með þarmana eða þvagblöðruna eftir lok svæfingar, því að tafarlaus meðferð er nauðsynleg.
- Ef barnið dettur eða meiðir sig meðan á meðferð stendur, sérstaklega ef barnið rekur höfuðið í. Leitaðu tafarlaust lækni aðstoðar. Barnið gæti þurft á lækni skoðun að halda þar sem það gæti verið í aukinni blæðingarhættu.
- Ef þú veist að barnið er með sjúkdóm sem kallast andfosfólípíð heilkenni (röskun í

ónæmiskerfinu sem veldur aukinni hættu á blóðtappa), skaltu segja lækni barnsins frá því, hann ákveður hvort gæti þurft að breyta meðferðinni.

Notkun annarra lyfja samhliða Pradaxa

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. **Einkum skaltu láta lækni barnsins vita áður en það tekur Pradaxa, ef það tekur eitt af lyfjunum sem talin eru upp hér að neðan:**

- Lyf sem dregur úr blóðstorknun (warfarin, phenprocoumon, asenókúmaról, heparín, klópídógrél, prasugel, ticagrelor, rivaroxaban, acetýlsalicýlsýra)
- Lyf við sveppasýkingum (t.d. ketókónazól, itrakónazól) nema ef þau eru eingöngu borin á húðina
- Lyf við óeðlilegum hjartslætti (t.d. amíódarón, dronedaron, kínidín, verapamíl)
- Lyf til að fyrirbyggja höfnun líffæris eftir líffæraígræðslu (t.d. takrolímus, cyklosporin)
- Lyfjasamsetningu með glecaprevíri og pibrentasvíri (veiruhamlandi lyf notað til meðhöndlunar á lifrabólgu C)
- Bólguþandi lyf og verkjastillandi lyf (t.d. acetýlsalicýlsýra, íbúprófen, díklófenak)
- Jóhannesarjurt (St. John's wort), náttúruylf við þunglyndi
- Þunglyndislyf sem kallast sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar eða serótónín-norepinefrín endurupptökuhemlar
- Rifampísín eða klarítrómýsín (tvö sýklalyf)
- Veirusýkingalyf við alnæmi (AIDS) (t.d. ritonavír)
- Ákveðin lyf til meðhöndlunar á flogaveiki (t.d. karbamazepín, fenýtóín)

Pradaxa með mat og drykk

Ekki má blanda Pradaxa húðuðu kyрни saman við mjólk eða mjúka fæðu sem inniheldur mjólkurafurðir. Lyfið má aðeins nota með eplasafa eða einhverri af mjúku fæðunni sem nefnd er í leiðbeiningum fyrir lyfjagjöf aftast í fylgiseðlinum.

Meðganga og brjóstagjöf

Lyfið er ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 12 ára. Upplýsingar varðandi meðgöngu og brjóstagjöf munu ekki skipta máli í tengslum við meðferð barnsins.

Áhrif Pradaxa á meðgöngu og fóstur eru ekki þekkt. Þunguð kona á ekki að nota lyfið á meðgöngu nema samkvæmt ráðleggingu læknis. Konur á barneignaraldri ættu að forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með Pradaxa stendur.

Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Pradaxa stendur.

Akstur og notkun véla

Pradaxa hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Pradaxa

Nota má Pradaxa húðað kyрни handa börnum yngri en 12 ára um leið og þau eru fær um að kyngja mjúkri fæðu. Pradaxa hylki eru fáanleg til meðferðar hjá börnum 8 ára og eldri.

Gefið lyfið alltaf eins og læknir barnsins hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni barnsins.

Pradaxa á að taka tvisvar á dag, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi, u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi. Bilið á milli skömmtunar þarf að vera eins nálægt 12 klukkustundum og mögulegt er.

Ráðlagður skammtur fer eftir þyngd og aldri. Læknir barnsins mun ákvarða réttan skammt. Læknir barnsins gæti aðlagð skammtinn þegar líður á meðferðina. Barnið þarf að halda áfram að nota öll önnur lyf, nema læknir barnsins hafi sagt þér að hætta að nota einhver þeirra.

Tafla 1 sýnir staka skammta og heildardagskammta af Pradaxa í milligrömmum (mg) handa sjúklingum yngri en 12 mánaða. Skammtarnir miðast við þyngd í kílógrömmum (kg) og aldur sjúklingsins í mánuðum.

Tafla 1: Skammtatafla fyrir Pradaxa húðuð kyrni fyrir sjúklinga yngri en 12 mánaða

Samsetning þyngdar / aldurs		Stakur skammtur í mg	Heildardagskammtur í mg
Þyngd í kg	Aldur í MÁNUÐUM		
2,5 til undir 3 kg	4 til yngri en 5 mánaða	20	40
3 til undir 4 kg	3 til yngri en 6 mánaða	20	40
4 til undir 5 kg	1 til yngri en 3 mánaða	20	40
	3 til yngri en 8 mánaða	30	60
	8 til yngri en 10 mánaða	40	80
5 til undir 7 kg	0 til yngri en 1 mánaða	20	40
	1 til yngri en 5 mánaða	30	60
	5 til yngri en 8 mánaða	40	80
	8 til yngri en 12 mánaða	50	100
7 til undir 9 kg	3 til yngri en 4 mánaða	40	80
	4 til yngri en 9 mánaða	50	100
	9 til yngri en 12 mánaða	60	120
9 til undir 11 kg	5 til yngri en 6 mánaða	50	100
	6 til yngri en 11 mánaða	60	120
	11 til yngri en 12 mánaða	70	140
11 til undir 13 kg	8 til yngri en 10 mánaða	70	140
	10 til yngri en 12 mánaða	80	160
13 til undir 16 kg	10 til yngri en 11 mánaða	80	160
	11 til yngri en 12 mánaða	100	200

Hentugar samsetningar skammtapoka til að fá fram stöku skammtana sem ráðlagðir eru í skammtatöflunni er að finna hér fyrir neðan. Aðrar samsetningar eru mögulegar.

20 mg: Einn 20 mg skammtapoki	60 mg: Tveir 30 mg skammtapokar
30 mg: Einn 30 mg skammtapoki	70 mg: Einn 30 mg og einn 40 mg skammtapoki
40 mg: Einn 40 mg skammtapoki	80 mg: Tveir 40 mg skammtapokar
50 mg: Einn 50 mg skammtapoki	100 mg: Tveir 50 mg skammtapokar

Tafla 2 sýnir staka skammta og heildardagskammta af Pradaxa í milligrömmum (mg) handa sjúklingum frá 1 árs til yngri en 12 ára. Skammtarnir miðast við þyngd í kg (kg) og aldur sjúklingsins í árum:

Tafla 2: Skammtatafla fyrir Pradaxa húðuð kyрни fyrir sjúklinga frá 1 árs til yngri en 12 ára

Samsetning þyngdar / aldurs		Stakur skammtur í mg	Heildardagskammtur í mg
Þyngd í kg	Aldur í ÁRUM		
5 til undir 7 kg	1 til yngri en 2 ára	50	100
7 til undir 9 kg	1 til yngri en 2 ára	60	120
	2 til yngri en 4 ára	70	140
9 til undir 11 kg	1 til yngri en 1,5 ára	70	140
	1,5 til yngri en 7 ára	80	160
11 til undir 13 kg	1 til yngri en 1,5 ára	80	160
	1,5 til yngri en 2,5 ára	100	200
	2,5 til yngri en 9 ára	110	220
13 til undir 16 kg	1 til yngri en 1,5 ára	100	200
	1,5 til yngri en 2 ára	110	220
	2 til yngri en 12 ára	140	280
16 til undir 21 kg	1 til yngri en 2 ára	110	220
	2 til yngri en 12 ára	140	280
21 til undir 26 kg	1,5 til yngri en 2 ára	140	280
	2 til yngri en 12 ára	180	360
26 til undir 31 kg	2,5 til yngri en 12 ára	180	360
31 til undir 41 kg	2,5 til yngri en 12 ára	220	440
41 til undir 51 kg	4 til yngri en 12 ára	260	520
51 til undir 61 kg	5 til yngri en 12 ára	300	600
61 til undir 71 kg	6 til yngri en 12 ára	300	600
71 til undir 81 kg	7 til yngri en 12 ára	300	600
yfir 81 kg	10 til yngri en 12 ára	300	600

Hentugar samsetningar skammtapoka til að fá fram stöku skammtana sem ráðlagðir eru í skammtatöflunni er að finna hér fyrir neðan. Aðrar samsetningar eru mögulegar.

50 mg: Einn 50 mg skammtapoki	140 mg: Einn 30 mg og einn 110 mg skammtapoki
60 mg: Tveir 30 mg skammtapokar	180 mg: Einn 30 mg og einn 150 mg skammtapoki
70 mg: Einn 30 mg og einn 40 mg skammtapoki	220 mg: Tveir 110 mg skammtapokar
80 mg: Tveir 40 mg skammtapokar	260 mg: Einn 110 mg og einn 150 mg skammtapoki
100 mg: Tveir 50 mg skammtapokar	300 mg: Tveir 150 mg skammtapokar
110 mg: Einn 110 mg skammtapoki	

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Lyfið er gefið með eplasafa eða einhverri af mjúku fæðunni sem nefnd er í leiðbeiningum fyrir lyfjagjöf. Ekki má blanda lyfinu saman við mjólk eða mjúka fæðu sem inniheldur mjólkurafurðir.

Ítarlegar leiðbeiningar um blöndun og notkun lyfsins er að finna í „Leiðbeiningar fyrir lyfjagjöf“ aftast í fylgiseðlinum.

Breyting á blóðþynningarmeðferð

Þú mátt ekki breyta blóðþynningarmeðferð barnsins án sérstakra leiðbeininga frá lækni barnsins.

Ef þú gefur stærri skammt af Pradaxa en mælt er fyrir um

Ef of mikið af lyfinu er tekið er augin hættu á blæðingum. Láttu lækni barnsins tafarlaust vita ef þú hefur gefið of mikið af því. Sérþækt meðferðarúrræði er tiltækt.

Ef gleymist að gefa barninu Pradaxa

Gefa má gleymdan skammt allt að 6 klst. fyrir næsta áætlaðan skammt. Sleppa á gleymdum skammti ef styttri tími en 6 klst. er að næsta áætlaða skammti.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.
Ef aðeins hluti af skammti hefur verið tekinn, má ekki reyna að gefa annan skammt á sama tíma.
Gefðu næsta skammt samkvæmt áætlun u.þ.b. 12 klukkustundum síðar.

Ef hætt er að gefa Pradaxa

Gefðu Pradaxa nákvæmlega eins og mælt er fyrir um. Ekki hætta að gefa lyfið án þess að ræða fyrst við lækni barnsins, þar sem hætta á myndun blóðtappa gæti verið meiri ef þú hættir meðferðinni of snemma. Hafðu samband við lækni barnsins ef barnið finnur fyrir meltingartruflunum eftir að því hefur verið gefið Pradaxa.

Leitið til læknis barnsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Pradaxa hefur áhrif á storknun blóðsins, þannig að flestar aukaverkanir eru tengdar einkennum eins og marblettum eða blæðingu. Meiriháttar eða verulegar blæðingar geta komið fyrir, sem eru alvarlegustu aukaverkanirnar og geta óháð staðsetningu valdið fötlun, lífshættu og jafnvel leitt til dauða. Í sumum tilvikum eru þessar blæðingar ekki augljósar.

Ef barnið fær einhverja blæðingu sem stöðvast ekki af sjálfu sér eða ef barnið fær einkenni um verulega blæðingu (mikið þróttleysi, þreytu, fölva, sundl, höfuðverk eða óútskýrða bólgu) skaltu ráðfæra þig tafarlaust við lækni barnsins. Læknir barnsins gæti ákveðið að hafa nánara eftirlit með barninu eða breyta lyfjagjöfinni.

Segðu lækni barnsins tafarlaust frá því ef barnið fær alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli.

Hugsanlegar aukaverkanir sem eru taldar upp hér á eftir eru flokkaðar eftir því hve algengar þær eru.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun rauðra blóðkorna í blóði
- Fækkun blóðflagna í blóði
- Útbrot á húð sem einkennast af dökkrauðum, upphleyptum nöbbum og kláða vegna ofnæmisviðbragða
- Skyndilegar breytingar í húð sem hafa áhrif á lit og útlit
- Myndun margúls
- Blóðnasir
- Bakflæði magavökva í vélinda
- Uppköst
- Ógleði
- Tíðar, lausar eða vökvakenndar hægðir
- Meltingartruflanir
- Hármisssir
- Hækkun lifrarensíma

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Fækkun á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Blæðing getur orðið í maga eða þörmum, frá heila, frá endaþarmi, frá getnaðarlimi/leggöngum eða þvagfærum (þ.m.t. blóð í þvagi sem lítar þvag bleikt eða rautt) eða undir húð
- Minnkun blóðrauða (efnið í rauðum blóðkornum) í blóði
- Lækkun á hlutfalli blóðkorna
- Kláði
- Blóðugur hósti eða blóðlitaður hráki

- Magaverkur eða kviðverkur
- Maga- og vélindabólga
- Ofnæmisviðbrögð
- Kyngingarerfiðleikar
- Gulnun húðar eða augnhvítu vegna lifrar- eða blóðsjúkdóma

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Skortur á hvítum blóðkornum (sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í andliti eða hálsi
- Öndunarörðugleikar eða hvæsandi öndun
- Blæðing
- Blætt getur í lið eða frá áverka, úr skurðsári, frá stungustað eða frá íkomustað bláæðaleggs
- Blætt getur úr gyllinæð
- Sár í maga eða þörmum (þ.m.t. sár í vélinda)
- Óeðlilegar niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir hjá barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pradaxa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Til varnar gegn raka skal ekki opna álpokann, sem inniheldur skammtapokana með Pradaxa húðuðu kyrni, fyrr en byrjað er að nota lyfið.

Þegar álpokinn sem inniheldur skammtapokana með húðuðu kyrni og þurrkefnið hefur verið opnaður, skal nota lyfið innan 6 mánaða. Ekki er hægt að geyma opna skammtapokann og hann á að nota strax eftir opnun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pradaxa inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dabigatran. Hver skammtapoki af Pradaxa 20 mg inniheldur húðað kyrni með 20 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
- Virka innihaldsefnið er dabigatran. Hver skammtapoki af Pradaxa 30 mg inniheldur húðað kyrni með 30 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
- Virka innihaldsefnið er dabigatran. Hver skammtapoki af Pradaxa 40 mg inniheldur húðað kyrni með 40 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
- Virka innihaldsefnið er dabigatran. Hver skammtapoki af Pradaxa 50 mg inniheldur húðað kyrni með 50 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
- Virka innihaldsefnið er dabigatran. Hver skammtapoki af Pradaxa 110 mg inniheldur húðað kyrni með 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).
- Virka innihaldsefnið er dabigatran. Hver skammtapoki af Pradaxa 150 mg inniheldur húðað

kyrni með 150 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).

- Önnur innihaldsefni eru tartarsýra, akasía, hýprómellósi, dímetikón 350, talkúm og hýdroxýprópýlsellulósi.

Lýsing á útliti Pradaxa og pakkningastærðir

Skammtapokarnir með Pradaxa húðuðu kyrni innihalda gulleitt húðað kyrni.

Hver pakkning af lyfinu inniheldur álpoka sem inniheldur 60 silfurlita álpoka með Pradaxa húðuðu kyrni og poki með þurrkefni (merktur með „DO NOT EAT“, skýringarmynd og „SILICA GEL“).

Markaðsleyfishafi

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Leiðbeiningar fyrir lyfjagjöf

Ekki má gefa Pradaxa húðað kynri

- með sprautum eða magaslöngum
- með öðru en mjúkri fæðu eða eplasafa eins og tilgreint er hér fyrir neðan

Gefið Pradaxa húðað kynri annaðhvort með mjúkri fæðu eða eplasafa. Leiðbeiningar má finna hér fyrir neðan undir A) fyrir mjúka fæðu og B) fyrir eplasafa.

Blandaða lyfið á að gefa fyrir máltíð til að tryggja að sjúklingurinn taki fullan skammt.

Gefið sjúklingnum blandaða lyfið strax eða innan 30 mínútna frá blöndun. Ekki má gefa lyfið ef það hefur verið í snertingu við fæðuna eða eplasafann í meira en 30 mínútur.

Ef inntaka blandaða lyfsins er ófullnægjandi, skal ekki gefa annan skammt heldur bíða þar til tími er kominn á næstu skömmtun.

A) Pradaxa húðað kynri gefið með mjúkri fæðu

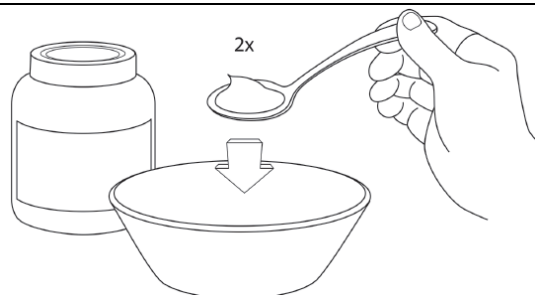
Fæðan þarf að vera við stofuhita áður en henni er blandað saman við húðaða kynrið. Lyfið má gefa með einhverri af eftirfarandi mjúkri fæðu:

- Maukaðar gulrætur
- Eplamauk (lyfjagjöf með eplasafa, sjá B)
- Maukaðir bananar

Ekki má nota mjúka fæðu sem inniheldur mjólkurafurðir.

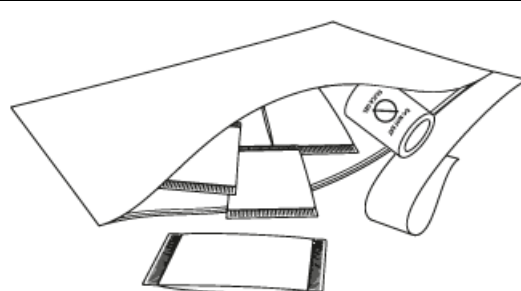
Skref 1 – Taktu til bolla eða skál

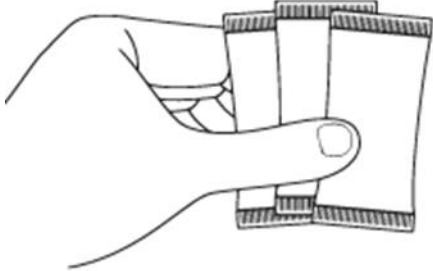
- Settu tvær teskeiðar af mjúkri fæðu í lítinn bolla eða skál.



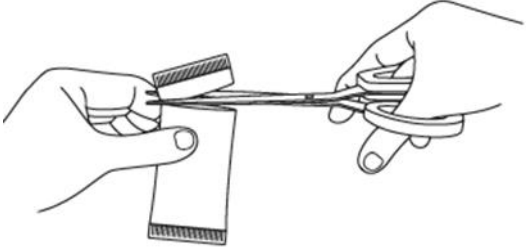
Skref 2 – Taktu til skammtapokann/pokana

- Við fyrstu opnun skaltu opna silfurlita álpokann með því að klippa toppinn af með skærum. Álpokinn inniheldur 60 silfurlita skammtapoka (lyf) og þurrkefni með áletrunina „DO NOT EAT“, skýringarmynd og „SILICA GEL“.



• Ekki opna eða neyta þurrkefnisins.	 BORÐIÐ EKKI ÞURRKEFNIÐ
• Taktu til nauðsynlegan fjölda skammtapoka með Pradaxa húðuðu kyrni samkvæmt ávísuðum skammti. • Settu ónotuðu skammtapokana aftur í álpokann.	

Skref 3 – Opnaðu skammtapokann/pokana

• Taktu skammtapokann sem inniheldur Pradaxa húðað kyrni. • Sláðu skammtapokanum létt ofan á borðið til að tryggja að innihaldið setjist á botninn. • Haltu skammtapokanum í uppréttri stöðu. • Opnaðu skammtapokann með því að klippa toppinn af með skærum.	
--	--

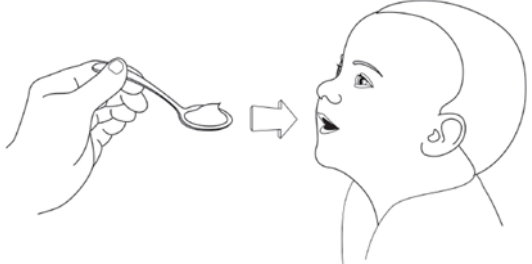
Skref 4 – Helltu úr innihaldi skammtapokans/pokanna

• Helltu öllu innihaldi skammtapokans í litla bollann eða skálina sem inniheldur mjúka fæðu. • Endurtaktu skref 3 og 4 ef þörf er á fleiri en einum skammtapoka.	
---	--

Skref 5 – Hrærðu í mjúku fæðunni til að blanda húðaða kyrnið

Hrærðu í mjúku fæðunni með mótunarskeið og blandaðu húðaða kyrninu vandlega saman við mjúku fæðuna.	
---	--

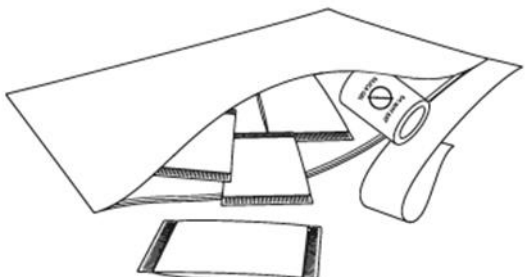
Skref 6 – Gefðu mjúku fæðuna

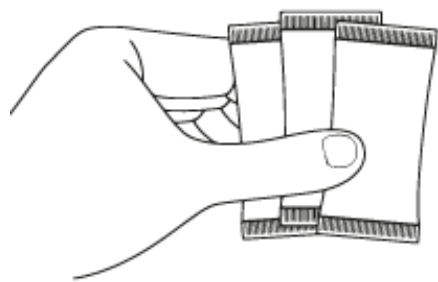
- Gefðu sjúklingnum strax mjúku fæðuna með húðaða kyrninu með því að nota mótunarskeiðina. - Tryggðu að öll mjúka fæðan hafi verið borðuð.	
---	--

B) Pradaxa húðað kyrni gefið með eplasafa

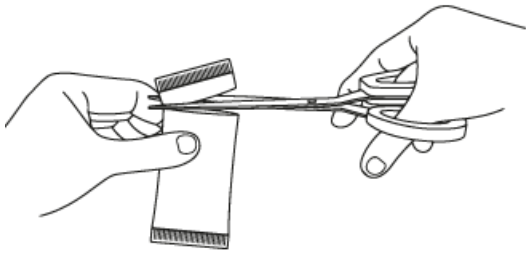
Skref 1 – Hafðu bolla með eplasafa tilbúinn fyrir næsta skref

Skref 2 – Taktu til skammtapokann/pokana

Við fyrstu opnun skaltu opna silfurlita álpokann með því að klippa toppinn af með skærum. Álpokinn inniheldur 60 silfurlita skammtapoka (lyf) og þurrkefni með áletrunina „DO NOT EAT“, skýringarmynd og „SILICA GEL“.	
Ekki opna eða neyta þurrkefnisins.	 BORÐIÐ EKKI ÞURRKEFNIÐ

• Taktu til nauðsynlegan fjölda skammtapoka með Pradaxa húðuðu kyrni samkvæmt ávísuðum skammti. • Settu ónotuðu skammtapokana aftur í álpokann.	
--	--

Skref 3 – Opnaðu skammtapokann/pokana

• Taktu skammtapokann sem inniheldur Pradaxa húðað kyrni. • Sláðu skammtapokanum létt ofan á borðið til að tryggja að innihaldið setjist á botninn. • Haltu skammtapokanum í uppréttri stöðu. • Opnaðu skammtapokann með því að klippa toppinn af með skærum.	
--	--

Skref 4 – Gefðu Pradaxa húðað kyrni með eplasafa

- Gefðu allt húðaða kyrnið beint úr skammtapokanum eða mataðu barnið með mótunarskeið og bjóddu barninu eins mikið af eplasafa og það þarf til að gleypa húðaða kyrnið.
- Skoðaðu munn barnsins til að tryggja að það hafi gleypt allt húðaða kyrnið.
- Valfrjálst: Ef Pradaxa húðaða kyrninu er blandað í bollann með eplasafanum skaltu byrja á því að gefa lítið magn af eplasafa (sem líklegt er að barnið klári) og tryggðu að allt húðaða kyrnið hafi verið tekið inn. Ef húðað kyrni festist við bollann skaltu bæta við aðeins meira af eplasafa og gefa barninu. Endurtaktu þar til ekkert húðað kyrni er fast við bollann.

ÖRYGGISKORT FYRIR SJÚKLING [fyrir Pradaxa 75 mg/110 mg/150 mg hylki]

Pradaxa® hylki
dabigatran etexílat

- Þú / umönnunaraðili þinn skuluð ávallt hafa kortið meðferðis
- Vertu viss um að vera með nýjustu útgáfuna af kortinu

[xxxx 20xx]

[Boehringer Ingelheim vörumerki]

Kæri sjúklingur / umönnunaraðili sjúklings á barnsaldri,

Læknirinn þinn / barnsins hefur hafið meðferð með Pradaxa. Til þess að nota Pradaxa á öruggan hátt skaltu íhuga mikilvægar upplýsingar í fylgiseðlinum.

Þar sem þetta öryggiskort fyrir sjúkling inniheldur mikilvægar upplýsingar um meðferðina sem þú / barnið ert á, skaltu ávallt hafa kortið meðferðis til þess að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk um að þú / barnið notir Pradaxa.

[Pradaxa firmamerki]

Upplýsingar um Pradaxa fyrir sjúkling / umönnunaraðila sjúklings á barnsaldri

Um meðferðina sem þú / barnið ert á

- Pradaxa þynnir blóðið. Það er notað til meðferðar á blóðtöppum sem eru til staðar eða til að koma í veg fyrir myndun hættulegra blóðtappa.
- Fylgdu fyrirmælum læknisins / lækni barnsins um notkun Pradaxa. Slepptu aldrei skammti og ekki hætta að taka Pradaxa án þess að ræða fyrst við lækninn / lækni barnsins.
- Láttu lækninn / lækni barnsins vita um öll önnur lyf sem þú / barnið notar.
- Láttu lækninn / lækni barnsins vita um inntöku Pradaxa áður en þú þarft að gangast undir skurðaðgerð / ífarandi aðgerð.
- Pradaxa hylki má taka hvort sem er með eða án matar. Hylkið á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki má brjóta hylkið eða tyggja það og ekki má fjarlægja kornin úr hylkinu.

Hvenær leita á læknishjálpar

- Taka Pradaxa getur aukið blæðingarhættu. Ræddu tafarlaust við lækninn / lækni barnsins ef þú / barnið finnur fyrir merkjum og einkennum blæðingar eins og: bólga, óþægindi, óvenjulegur verkur eða höfuðverkur, sundl, fölvi, slappleiki, óvenjulegir marblettir, blóðnasir, blæðingar úr tannholdi, óvenjulega langvarandi blæðing úr sári, óeðlilegar tíðablæðingar eða blæðing úr leggöngum, blóð í þvagi sem getur verið bleikt eða brúnt, rauðar/svartar hægðir, blóðhósti, uppköst sem eru blóðug eða líkjast kaffikorgi.
- Ef þú dettur eða meiðir þig, sérstaklega ef þú rekur höfuðið í, er áríðandi að leita til læknis.
- Ekki hætta að taka Pradaxa án þess að ræða fyrst við lækninn / lækni barnsins ef þú / barnið finnur fyrir brjóstsviða, ógleði, uppköstum, magaóþægindum, uppþembu eða verkjum í efri hluta kviðar.

Upplýsingar um Pradaxa fyrir heilbrigðisstarfsfólk

- Pradaxa er segavarnarlyf til inntöku (trombínhemill með beina verkun).
- Nauðsynlegt gæti verið að hætta meðferð með Pradaxa áður en skurðaðgerð eða ífarandi aðgerð fer fram.
- Í meiri háttar blæðingartilvikum á að stöðva meðferð með Pradaxa tafarlaust.
- Sérstækt viðsnúningslyf (idarucizumab) er fáanlegt handa fullorðnum sjúklingum. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi sértæka viðsnúningslyfsins idarucizumabs hjá börnum. Frekari upplýsingar og fleiri ráð til að vinna á móti segavarnaráhrifum Pradaxa má finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Pradaxa og idarucizumab.
- Pradaxa skilst aðallega út um nýru. Því verður að viðhalda fullnægjandi þvagmyndun. Pradaxa skilst út með blóðskilun.

Vinsamlegast fyllið inn eftirfarandi upplýsingar eða biðjið lækinn / lækni barnsins um það.

Upplýsingar um sjúkling

Nafn sjúklings

Kennitala

Ábending fyrir segavarnarmeðferð

Skammtur af Pradaxa

ÖRYGGISKORT FYRIR SJÚKLING

Pradaxa® húðað kyrni
dabigatran etexilat

- Umönnunaraðilinn eða sjúklingurinn skulu ávallt hafa kortið meðferðis
- Vertu viss um að vera með nýjustu útgáfuna af kortinu

[xxxx 20xx]

[Boehringer Ingelheim vörumerki]

Kæri umönnunaraðili,

Læknir barnsins hefur hafið meðferð með Pradaxa. Til þess að nota Pradaxa á öruggan hátt skaltu íhuga mikilvægar upplýsingar í fylgiseðlinum.

Þar sem þetta öryggiskort fyrir sjúkling inniheldur mikilvægar upplýsingar um meðferðina sem barnið er á, skalt þú eða barnið ávallt hafa kortið meðferðis til þess að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk um að barnið noti Pradaxa.

[Pradaxa firmamerki]

Upplýsingar um Pradaxa fyrir umönnunaraðila

Um meðferðina sem barnið er á

- Pradaxa þynnir blóðið. Það er notað til meðferðar á blóðtöppum sem eru til staðar eða til að koma í veg fyrir myndun hættulegra blóðtappa.
- Fylgdu fyrirmælum læknis barnsins um notkun Pradaxa. Gefðu alltaf ávísadan skammt, slepptu aldrei skammti og ekki hætta að gefa Pradaxa án þess að ræða fyrst við lækni barnsins.
- Láttu lækni barnsins vita um öll önnur lyf sem barnið notar.
- Láttu lækni barnsins vita að barnið taki Pradaxa áður en það þarf að gangast undir skurðaðgerð/ífarandi aðgerð.
- Pradaxa húðað kyrni á að gefa með mjúkri fæðu eða eplasafa samkvæmt leiðbeiningum fyrir lyfjagjöf í fylgiseðlinum. Ekki má nota mjúka fæðu sem inniheldur mjólkurafurðir. Ekki má gefa Pradaxa húðað kyrni með sprautum eða magaslögum.

Hvenær leita á læknishjálpar

- Taka Pradaxa getur aukið blæðingarhættu. Ræddu tafarlaust við lækni barnsins ef barnið finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi hugsanlegum merkjum og einkennum blæðingar: bólga, óþægindi, óvenjulegur verkur eða höfuðverkur, sundl, fölvi, slappleiki, óvenjulegir marblettir, blóðnasir, blæðingar úr tannholdi, óvenjulega langvarandi blæðing úr sári, óeðlilegar tíðablæðingar eða blæðing úr leggöngum, blóð í þvagi sem getur verið bleikt eða brúnt, rauðar/svartar hægðir, blóðhósti, uppköst sem eru blóðug eða líkjast kaffikorgi.
- Ef barnið dettur eða meiðir sig, sérstaklega ef það fær höfuðhögg, er áriðandi að leita til læknis.
- Ekki hætta að gefa Pradaxa án þess að ræða fyrst við lækni barnsins ef barnið finnur fyrir brjóstsviða, ógleði, uppköstum, magaóþægindum, uppþembu eða verkjum í efri hluta kviðar.

Upplýsingar um Pradaxa fyrir heilbrigðisstarfsfólk

- Pradaxa er segavarnarlyf til inntöku (trombínhemill með beina verkun).
- Nauðsynlegt gæti verið að hætta meðferð með Pradaxa áður en skurðaðgerð eða ífarandi aðgerð fer fram.
- Í meiri háttar blæðingartilvikum á að stöðva meðferð með Pradaxa tafarlaust.
- Pradaxa skilst aðallega út um nýru. Því verður að viðhalda fullnægjandi þvagmyndun. Pradaxa skilst út með blóðskilun. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs.

Vinsamlegast fyllið inn eftirfarandi upplýsingar eða biðjið lækni barnsins um það.

Upplýsingar um sjúkling

Nafn sjúklings

Kennitala

Ábending fyrir segavarnarmeðferð

Skammtur af Pradaxa