

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pradaxa 75 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hylki með hvítu, ógegnsæju loki og hvítum, ógegnsæjum botni af stærð 2, fyllt með gulleitum kornum. Lokið er merkt með vörumerki Boehringer Ingelheim fyrirtækisins, botninn með „R75“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fyrsta stigs forvörn gegn bláæðasegareki í bæklunarskurðaðgerðum

Ráðlagður skammtur af Pradaxa og meðferðarlengd sem fyrsta stigs forvörn gegn bláæðasegareki í bæklunarskurðaðgerðum koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar og meðferðarlengd sem fyrsta stigs forvörn gegn bláæðasegareki 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 Pradaxa	220 mg af Pradaxa, 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 Pradaxa	150 mg af Pradaxa, tekin sem tvö 75 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar (hnéliðskipti) eða
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl*, amíóðarón, kínídín			28-35 dagar (mjaðmarliðskipti)
Sjúklingar 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 Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa á sama tíma næsta dag.

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

Meðferð með Pradaxa hætt

Ekki skal hætta meðferð með Pradaxa 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 Pradaxa meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

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

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í Pradaxa meðferð:

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á Pradaxa 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

Alvarleg nýrnabilun (CrCL < 30 ml/mín.) er frábending fyrir meðferð með Pradaxa (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 Pradaxa með vægum til í meðallagi sterkum P-glykóprótein hemlum, t.d. amíódaróni, kínidíni eða verapamíli

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

Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi, sem eru á samhliða meðferð með verapamíli, skal íhuga minnkun Pradaxa 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

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 en mælt er með nákvæmu eftirliti (sjá kafla 4.4).

Kyn

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

Börn

Notkun Pradaxa á ekki við hjá börnum við ábendingunni forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti.

Lyfjagjöf

Pradaxa er til inntöku

Hylkin má taka með eða án matar. Pradaxa 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 hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1
- Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.)
- Virk blæðing af klínískri þýðingu
- Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiri háttar 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
- 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 öpunum æðalegg í miðlægrri bláæð eða slagæð eða þegar óþáttað heparín er gefið við brennsluáðgerð með hjartaþræðingu (catheter ablation) vegna gáttatífs (sjá kafla 4.5)
- Lifrarskemmdir eða lifrarsjúkdómar sem er líklegt að hafi áhrif á lifun.
- Samhliða almenn (systemic) meðferð með eftirfarandi öflugum P-gp hemlum: ketókónazóli, cyklosporini, itrakónazóli og dronedaroni (sjá kafla 4.5)
- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar (sjá kafla 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Nota á Pradaxa 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 með Pradaxa stendur. Verði óútskýranleg lækkun á gildum hemoglóbíns og/eða blóðkornaskilum eða blóðþrýstingi á að leita að blæðingarstað.

Við lífshættulega blæðingu eða blæðingu sem ekki næst stjórn á, þegar þörf er á hröðum viðsnúningi á segavarnandi áhrifum dapigatrans er sértækt viðsnúningslyf (Praxbind, idarucizumab) fánlegt (sjá kafla 4.9).

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

Áhættuþættir

Í töflu 2 er samantekt á þáttum sem geta aukið á blæðingarhættu.

Tafla 2: Þættir sem geta aukið blæðingarhættu.

Lyfhrifa- og lyfjahvarfafafræðilegir þættir	Aldur \geq 75 ára
Þættir sem auka þéttni dabigatrans í plasma	<u>Meiriháttar:</u> <ul style="list-style-type: none">• Miðlungsskert nýrnastarfsemi (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> <ul style="list-style-type: none">• Lág líkamsþyngd (< 50 kg)

Milliverkanir vegna lyfhrifa (sjá kafla 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Asetýlsalicylsýra og önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógrei • Bólgueyðandi gigtarlyf • SSRI eða SNRI lyf • Önnur lyf sem geta truflað blóðstorknun
Sjúkdómar / aðgerðir sem fylgir sérstaklega mikil blæðingahætta	<ul style="list-style-type: none"> • Meðfæddar eða áunnar truflanir á storknun • Blóðflagnafæð eða starfrænir gallar á blóðflögum • Nýleg taka vefjasýnis, meiriháttar áverkar • Hjartabolsbólga af völdum baktería • Vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði

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

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 Pradaxa ef ávinningurinn 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 2 hér að ofan). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Pradaxa 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 væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

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

Meðferð með Pradaxa hætt

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

Eigi alvarlegar blæðingar sér stað skal hætta meðferð og finna uppruna blæðingarinnar og íhuga má notkun á sértæka viðsnúningslyfinu Praxbind (idarucizumab) (sjá kafla 4.9, Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga).

Minnkun skammta

Minnkun skammta er ráðlögð eins og fram kemur í kafla 4.2.

Notkun prótónpumpuhemla

Íhuga má gjöf prótónpumpuhemla til að hindra blæðingu úr meltingarvegi.

Niðurstöður storkumælinga

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

Þynntur trombintími (diluted Thrombin Time (dTT)), ecarin storkutími (ecarin clotting time (ECT)) og virkjaður tromboplastintími (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 Pradaxa meðferð og greint hefur verið frá fólkskum jákvæðum INR hækkunum. Því á ekki að gera INR mælingar.

Tafla 3 sýnir tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi sem geta tengst aukinni blæðingarhættu (sjá kafla 5.1)

Tafla 3: Tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi sem geta tengst aukinni blæðingarhættu.

Storkupróf (lággildi)	
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 Pradaxa sem gangast undir skurðagerðir eða aðrar aðgerðir eru í aukinni hættu á blæðingu. Því geta inngríp með skurðaðgerðum kallað á að notkun Pradaxa 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 Pradaxa. Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnaráhrifa er sértækt viðsnúningslyf fyrir Pradaxa fáanlegt (Praxbind, idarucizumab).

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

Meðalbráðar skurðaðgerðir/inngríp

Stöðva skal tímabundið inntöku Pradaxa. 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 Pradaxa a.m.k 24 klst. fyrir inngríp 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 Pradaxa 2-4 sólarhringum fyrir skurðaðgerð.

Í töflu 4 er samantekt á reglum varðandi stöðvun meðferðar fyrir inngríp eða skurðaðgerðir.

Tafla 4: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir inngríp eða skurðaðgerðir

Nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín.)	Áætlaður helmingunartími (klst.)	Stöðva skal meðferð með Pradaxa 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.)

Mænudeyfing/utanbastsdeyfing/mænustunga

Aðgerðir eins og mænu- eða utanbastsdeyfing geta krafist þess að blóðstorkuferlið virki fullkomlega.

Hættan á myndun margúls í utanbasti eða í mænu getur verið aukin vegna áverka eða endurekinna ástungna og vegna langvarandi notkunar utanbastsleggjar. Eftir að leggur er fjarlægður skulu líða a.m.k. 2 klst. áður en fyrsti skammturinn af Pradaxa 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 Pradaxa 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 miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínin úthreinsun 30-50 ml/mín.), á að meðhöndla með varúð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

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

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

Aðgerð við mjaðmarbrot

Engin gögn liggja fyrir um notkun Pradaxa hjá sjúklingum sem fara í aðgerð vegna mjaðmarbrots og er því ekki hægt að mæla með meðferð.

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með hækkuð lifrarensím > 2-föld eðlileg efri mörk voru útilokaðir í stýrðum klínískum rannsóknum sem fólust í rannsókn á forvörn gegn bláæðasegareki eftir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti. Engin reynsla liggur fyrir af meðferð hjá þessum undirhópi sjúklinga og er því ekki mælt með notkun Pradaxa hjá þessum hópi. Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómar sem er líklegt að hafi áhrif á lifun eru frábendingar fyrir notkun lyfsins (sjá kafla 4.3).

Milliverkun við P-glykóprótein virkja

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli flutningskerfa

Dabigatran etexílat er hvarfefni útflæðisdælu P-glýkópróteins. Búast má við að samhliða gjöf P-glýkópróteinhemla (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 sterkum P-glýkóprótein hemli. Minnkun skammta getur verið nauðsynleg samhliða ákveðnum P-glýkóprótein hemlum (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tafla 5: Milliverkanir milli flutningskerfa

<u>P-gp hemlar</u>	
<i>Samhliða notkun er frábending (sjá kafla 4.3)</i>	
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.
<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 verapamíl 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 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 Pradaxa 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, hvort fyrir sig. 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 1.000 mg. Dabigatran etexílat var gefið tvisvar á sólarhring í 3 daga samfelld, á þriðja deginum annaðhvort með eða án kínidíns. Dabigatran AUC _{τ,ss} við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi hækkuðu að meðaltali 1,53-falt og 1,56-falt, 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 sjálboðaliðum 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 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 í sömu röð. Samhliða gjöf 180 mg hleðsluskammts af ticagrelori og 110 mg af dabigatran etexílati (í jafnvægi) jók AUC _{τ,ss} og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran 1,49-falt og 1,65-falt, talið í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Þegar 180 mg hleðsluskammtur af ticagrelori var gefinn 2 klst. eftir 110 mg af dabigatran etexílati (í jafnvægi) minnkaði aukning AUC _{τ,ss} og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran í 1,27-falt og 1,23-falt, talið 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 _{τ,ss} og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran 1,26-falt og 1,29-falt, talið 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 Pradaxa er gefið samhliða posakónazóli.
<i><u>P-glýkóprótein virkjar</u></i>	
<i>Forðast skal samhliða notkun</i>	
t.d. rifampisín, jóhannesarjurt (St. John's wort, Hypericum perforatum), karbamazepín eða fenýtóín	Búast má við að samhliða gjöf minnki þéttni dabigatrans. Lyfjagjöf, á undan notkun dabigatrans, með virkinum rifampisíni í skammtinum 600 mg einu sinni á sólarhring í 7 sólarhringa minnkaði heildar hámarksgildi dabigatrans og heildarútsetningu um 65,5% og 67% í sömu röð. Örvandi áhrifin minnkuðu, sem leiddi til þess að útsetning fyrir dabigatran var nálægt viðmiðunargildinu 7 sólarhringum eftir að meðferð með rifampisíni var hætt. Frekari aukning á aðgengi sást ekki eftir 7 sólarhringa til viðbótar.

<i>Próteasahemlar eins og ritonavír</i>	
<i>Samhliða notkun ekki ráðlögð</i>	
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 Pradaxa ekki ráðlögð.
<i>P-glýkóprótein hvarfefni</i>	
Dígoxín	Í rannsókn sem gerð var á 24 heilbrigðum einstaklingum sem fengu Pradaxa 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 Pradaxa sem getur aukið blæðingarhættu: segavarnarlyf eins og óþáttað heparín, heparín með lágan mólþunga og heparínafleiður (fondaparínux, 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 súlfínþýrazón (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 6: Milliverkanir við segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID)	Bólgueyðandi gígtarlyf gefin í stuttan tíma til verkjastillingar hafa ekki reynst tengjast aukinni blæðingarhættu þegar þau eru gefin samhliða dabigatran etexílati. Við langtíma notkun jók notkun bólgueyðandi gígtarlyfja 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 $AUC_{t,ss}$ 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 hleðsluskammt 300 mg eða 600 mg af klópídógrelli jókst $AUC_{t,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi fyrir dabigatran um u.þ.b. 30-40% (sjá kafla 4.4).
Asetýlsalicylsýra	Samhliða gjöf asetýlsalicylsýru og 150 mg dabigatran etexílat tvisvar á sólarhring getur aukið blæðingarhættu frá 12% í 18% með 81 mg asetýlsalicylsýru og í 24% með 325 mg asetýlsalicylsýru (sjá kafla 4.4).
Heparín með lágan mólþunga (LMWH)	Samhliða notkun heparíns með lágan mólþunga, eins og enoxaparin, 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). Hærri 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 enoxaparin meðferðar og er ekki talið klínískt mikilvægt. Önnur blóðþynningarpróf tengd dabigatrani voru ekki marktækt breytt við formeðferð með enoxaparini.

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 warfarín í fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslági 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 voru gefnir samhliða Pradaxa í klínískum rannsóknum og virtist samhliða gjöf prótónpumpuhamla ekki minnka verkun Pradaxa.
Ranitítín	Þegar ranitidín var gefið samhliða Pradaxa 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 brjóstgjöf

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. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif 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. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með Pradaxa stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi varðandi notkun hjá mönnum.

Í dýrarannsóknum hafa sést áhrif á frjósemi kvendýra sem fækkun á hreiðrun 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 (5-10 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 eitúraðhrif á móður (skammtur sem samsvarar fjórfaldri útsetningu í plasma sjúklingum).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Í samburðarránsóknum við virka meðferð á forvörn gegn bláæðasegareki fengu 6.684 sjúklingar meðferð með 150 mg eða 220 mg af Pradaxa 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 8 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 8: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum/Staðlað heiti	Tíðni
Blóð og eitlar	
Minnkaður blóðrauði	Algengar
Blóðleysi	Sjaldgæfar
Lækkun blóðkornaskil	Sjaldgæfar
Blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar
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 hækkadur	Sjaldgæfar
Aspartatamínótransferasi hækkadur	Sjaldgæfar
Lifrarsím, hækkuð	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Húðblæðingar	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og stoðvefur	
Blæðing í lið	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri	
Blæðing frá þvag- 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 útferð	Mjög sjaldgæfar
Áverkar og eitranir	
Blæðing vegna áverka	Sjaldgæfar
Margúll eftir aðgerð	Sjaldgæfar
Blæðing eftir aðgerð	Sjaldgæfar
Útferð eftir aðgerð	Sjaldgæfar
Sáraútferð	Sjaldgæfar
Blæðing í skurðsári	Mjög sjaldgæfar
Blóðleysi eftir aðgerð	Mjög sjaldgæfar
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	
Útferð úr sári	Mjög sjaldgæfar
Útferð eftir aðgerð	Mjög sjaldgæfar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blæðingarviðbrögð

Vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar getur notkun Pradaxa tengst aukinni hættu á duldu 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 Pradaxa meðferð stóð, samanborið við meðferð með K-vítamínhefjum. Til viðbótar við fullnægjandi klínískt eftirlit eru mælingar á gildum hemoglóbíns 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 sterkum P-gp hefjum (sjá kafla 4.4, Blæðingarhætta). Fylgikvillar blæðinga geta lýst sér sem þróttleysi, fölví, sundl, höfuðverkur eða óútskýrt bólga, mæði og óútskýrt lost.

Tilkynnt hefur verið um þekktu fylgikvilla blæðinga, eins og rýmisheilkenni (compartment syndrome) og bráða nýrnabilun vegna ófullnægjandi gegnflæðis, við notkun Pradaxa. Því skal íhuga möguleikann á blæðingu við mat á ástandi hjá öllum sjúklingum á blóðþynningu. Sérþækt viðsnúningslyf fyrir dabigatran, idarucizumab, er fánlegt ef um er að ræða óviðráðanlega blæðingu (sjá kafla 4.9).

Tafla 9 sýnir fjölda (%) sjúklinga sem fengu blæðingu sem aukaverkun á meðferðartímabilinu í tveimur klínískum lykilrannsóknum á forvörn gegn bláæðasegareki, eftir skammtastærð.

Tafla 9: Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu blæðingu sem aukaverkun

	Pradaxa 150 mg N (%)	Pradaxa 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)

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 Pradaxa 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 trombítími) eða endurteknar mælingar 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 Pradaxa. 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 Pradaxa og greina uppruna blæðingarinnar. Metið eftir klínísku ástandi skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem læknirinn ákveður, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð eða meðferð til að viðhalda blóðrúmmáli.

Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa Pradaxa er sértækt viðsnúningslyf (Praxbind, idarucizumab), sem hemur lyfhrif Pradaxa, fánlegt (sjá kafla 4.4).

Hafa má í huga storkuþáttþykknis (virkjuð eða ekki virkjuð) eða raðbrigðaðþátt 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 storkuþáttþykkna. 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* dýraránnsóknir hafa sýnt segavarnandi verkun dabigatrans og virkni þess gegn blóðstorknun eftir gjöf dabigatrans í bláæð og dabigatran etexílat til inntöku, í mismunandi dýralíkönunum af segamyndun.

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

Kvarðaður magnbundinn þynntur trombítími (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 3) er talið tengjast aukinni blæðingarhættu.

Margfeldismeðaltal hástyrks dabigatrans í jafnvægi (eftir dag 3) í blóðvökva, 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 dabigatrani) var að meðaltali 22,0 mg/ml, á bilinu 13-35,7 ng/ml (25-75 hundraðsmark) (sjá kafla 4.4).

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, mældu 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.

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 bláæðasegareki hjá sjúklingum eftir stórar skurðaðgerðir þar sem skipt er um liði

Í 2 stórum slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarráttóknum 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) Pradaxa 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.

Heildar tilvik bláæðasegareks (þ.m.t. lungnasegarek, nærlægur og útlægur blóðsegi í djúpum bláæðum, með einkennum eða án, sem sást við bláæðamyndatöku) og dánartíðni af öðrum orsökum mynduðu aðal endapunkt í báðum rannsóknunum. Heildar meiriháttar bláæðasegarekstilvik (þ.m.t. lungnasegarek, nærlægur og fjarlægur blóðsegi í djúpum bláæðum, með einkennum eða án, sem sást við bláæðamyndatöku) og dánartíðni vegna bláæðasegareks mynduðu auka endapunkt í báðum rannsóknunum og er hann talinn hafa meira klínískt gildi.

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu að segavarnandi verkun Pradaxa 220 mg og 150 mg var tölfræðilega jafngild verkun enoxaparíns hvað varðar samtals bláæðasegarekstilvik og dánartíðni af öðrum orsökum. Niðurstaða fyrir tíðni meiriháttar bláæðasegarekstilvika og dánartíðni vegna bláæðasegareks var heldur lakari fyrir 150 mg skammt en fyrir enoxaparín (tafla 10). Betri niðurstöður sást fyrir 220 mg skammt þar sem tíðni meiriháttar bláæðasegarekstilvika var heldur minni en fyrir enoxaparín (tafla 10).

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 10.

Niðurstöður fyrir endapunkt heildar bláæðasegarekstilvik og dánartíðni af öðrum orsökum eru sýndar í töflu 11.

Niðurstöður fyrir endapunkta meiriháttar blæðinga eru sýndar í töflu 12 hér fyrir neðan.

Tafla 10: Greining á meiriháttar bláæðasegareki og dánartíðni tengd bláæðasegareki á meðferðartíma í RE-MODEL og RE-NOVATE rannsóknunum á bæklunarskurðaðgerðunum.

Rannsókn	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 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 11: Greining á bláæðasegarekstilvikum samtals og dánartíðni af öðrum orsökum á meðferðartíma í RE-NOVATE og RE-MODEL rannsóknunum á bæklunarskurðaðgerðunum.

Rannsókn	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 150 mg	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (mjöðm)			
N	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
95% CI	(-7,3, 4,6)	(-3,1, 8,7)	
Áhættuhlutfall miðað við enoxaparín	0,97	1,07	
95% CI	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tafla 12: Meiriháttar blæðingar á mismunandi meðferð í RE-MODEL og RE-NOVATE rannsóknunum.

Rannsókn	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 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 meðhöndlaðara 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 sjúkráhúslögu) 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 hjartalokuskiptin á meðferð með dabigatran etexílati (sjá kafla 4.3).

Börn

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 samþykktu ábendingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

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 esterasthvataðs vatnsrofs yfir í virkan þátt dabigatrans er meginumbrotsleiðin. Raunaðgengi dabigatrans eftir inntöku Pradaxa var u.þ.b. 6,5%. Eftir að Pradaxa er gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum 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 aðgerð, 1-3 klukkustundum eftir aðgerð, sýndi tiltölulega hægt frásög í samanburði við frásög hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum með línlegu 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 aðgerðardag. 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 (hýdroxýprópýlmetýlsellulósa) hylkisskeljarinnar. Þess vegna skal alltaf gæta þess að HPMC hylkin séu heil við klíníska notkun til að forðast ótilætlað aukið aðgengi dabigatran etexílat (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Fram kom að binding dabigatrans við plasmapróten 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 dabigatran 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 stöðuisómarar, 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

Plasmaþéttni dabigatrans minnkar samkvæmt tveggja fasa ferli með helmingunartíma útskilnaðar að meðaltali 11 klst. hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum. Eftir endurtekna skammta sást 12-14 klst. helmingunartími útskilnaðar. Helmingunartíminn var óháður skammti. Helmingunartími er lengdur ef nýrnastarfsemi er skert eins og sést í töflu 13.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í I. stigs rannsókn var útsetning (AUC) fyrir dabigatrani eftir inntöku Pradaxa er u.þ.b. 2,7 falt hærrí hjá 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 sjálfboðaliða með alvarlega 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 13: Helmingunartími heildar-dabigatrans hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjálfboðaliðum með skerta nýrnastarfsemi.

Gaukulsíunarhraði (CrCL, [ml/mín.]	gMeðal (gCV%; bil) helmingunartími [h]
≥ 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7%;11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5%;13,3-23,0)
< 30	27,2(15,3%; 21,6-35,0)

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 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. sem leiddi til 50% minnkunar á þéttni dabigatrans, eða 350-390 ml/mín. sem leiddi til 60% minnkunar á þéttni dabigatrans. 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 plasmaþéttni og sambandið milli lyfjahvarfa og lyfhrifa breyttist ekki við blóðskilunina.

Aldraðir

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 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 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 gögn liggja fyrir um 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.

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 lyfjaefna: Atorvastatíns (CYP3A4), dígoxíns (P-glykóprótein flutningsmilliverkun) og díklófenaks (CYP2C9).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Upplýsingar sem ekki voru klínískar (non-clinical) bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Það er byggt á hefðbundnum rannsóknum 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 á hreiðrun og aukningu á missi fyrir hreiðrun við 70 mg/kg skammt (5 föld útsetning í plasma sjúklinga). Við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður (5-10 föld útsetning í plasma sjúklinga) sást minnkun í 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 sjúklingum).

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

Dabigatran, virki hluti dabigatran etexílat mesilats, 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 (E172)
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

Askja inniheldur 10 x 1, 30 x 1 eða 60 x 1 hart hylki í rifgötuðum stakkammta álþynnnum.

Askja sem inniheldur 6 þynnur (60 x 1) í hvítum rifgötuðum stakskammta álþynnnum.

Pólýprópýlenglas með skrúftappa 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 álþynnunum:

- 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
D-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 etexílat (sem mesílat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hylki með ljósbláu, ógegnsæju loki og ljósbláum, ógegnsæjum botni af stærð 1, fyllt með gulleitum kornum. Lokið er merkt með vörumerki Boehringer Ingelheim fyrirtækisins, botninn með „R110“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum 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 (non-valvular atrial fibrillation, NVAF), ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, til að mynda að hafa áður fengið heilaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA); aldur \geq 75 ára; hjartabilun (NYHA (New York Heart Association) flokkur \geq 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.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fyrsta stigs forvörn gegn bláæðasegareki í bæklunarskurðaðgerðum

Ráðlagðir skammtar af Pradaxa og meðferðarlengd sem fyrsta stigs forvörn gegn bláæðasegareki í bæklunarskurðaðgerðum koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Skammtaráðleggingar og meðferðarlengd sem fyrsta stigs forvörn gegn bláæðasegareki 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 Pradaxa	220 mg af Pradaxa, 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 Pradaxa	150 mg af Pradaxa, tekin sem tvö 75 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar (hnéliðskipti) eða
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl*, amíóðarón, kínídín			28-35 dagar (mjaðmarliðskipti)
Sjúklingar 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 Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa á sama tíma næsta dag.

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

Meðferð með Pradaxa hætt

Ekki skal hætta meðferð með Pradaxa 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 Pradaxa meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

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

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í Pradaxa meðferð:

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á Pradaxa 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

Alvarleg nýrnabilun (CrCL < 30 ml/mín.) er frábending fyrir meðferð með Pradaxa (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 Pradaxa með vægum til í meðallagi sterkum P-glykóprótein hemlum t.d. amíódaróni, kínidíni eða verapamíli

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

Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi, sem eru á samhliða meðferð með verapamíli, skal íhuga minnkun Pradaxa 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

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 en mælt er með nákvæmu eftirliti (sjá kafla 4.4).

Kyn

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

Börn

Notkun Pradaxa á ekki við hjá börnum við ábendingunni forvörn gegn bláæðasegareki (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 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

Ráðlagðir skammtar af Pradaxa 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 Pradaxa, tekin sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring
Meðferð hjá fullorðnum við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE) og til fyrirbyggjandi meðferðar við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki (DVT/PE)	300 mg af Pradaxa, 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 Pradaxa, tekin sem eitt 110 mg hylki tvisvar á sólarhring
Sjúklingar sem fá samhliða verapamíl	
<u>Skammtaminnkun til ihugunar</u>	
Sjúklingar á aldrinum 75-80 ára	velja skal sólarhringsskammt af Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa, að ráðfæra sig strax við meðferðarlækninn til að skipta yfir á aðra viðunandi meðferðarmöguleika til fyrirbyggjandi heilaslagi og segareki í slagæðum tengt gáttatifi eða við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki.

Mat á nýrnastarfsemi áður og meðan á meðferð með Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa við ábendingunum SPAF, DVT/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 Pradaxa 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 Pradaxa hætt

Ekki skal hætta meðferð með Pradaxa 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 Pradaxa meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

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

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í Pradaxa meðferð:

Stöðva skal gjöf segavarnarlyfs til inndælingar og hefja gjöf á Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa
- CrCL \geq 30- $<$ 50 ml/mín., byrja skal notkun VKA 2 sólarhringum áður en hætt er að nota Pradaxa

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

Úr K-vítamínhemlum (VKA) í Pradaxa meðferð:

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

Rafvending (SPAF)

Sjúklingar mega nota Pradaxa meðan á rafvendingu stendur.

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

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

Kransæðavíkkun (percutaneous coronary intervention) með stoðneti (SPAF)

Meðhöndla má sjúklinga með gáttatif sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation), sem gangast undir kransæðavíkkun með stoðneti, með Pradaxa 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

Alvarleg nýrnabilun (CrCL < 30 ml/mín.) er fráþending fyrir meðferð með Pradaxa (sjá kafla 4.3).

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með litla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≤ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-50 ml/mín.) er ráðlagður skammtur einnig 300 mg, tekinn sem eitt 150 mg hylki tvisvar á sólarhring. Hinsvegar hjá sjúklingum í mikilli blæðingarhættu skal íhuga minnkun Pradaxa 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 Pradaxa með vægum til í meðallagi sterkum 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 Pradaxa 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 Pradaxa á ekki við hjá börnum við ábendingunni fyrirbyggjandi meðferð gegn heillaslagi og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum.

Hvað varðar ábendinguna DVT/PE, þá hefur ekki enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.1, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Pradaxa er til inntöku.

Hylkin má taka með eða án matar. Pradaxa á að taka 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 Fráþendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.).
- Virk blæðing af klínískri þýðingu.
- Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiri háttar 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

- 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)
- Lifrarskemmdir eða lifrarsjúkdómar sem er líklegt að hafi áhrif á lifun.
- Samhliða almenn (systemic) meðferð með eftirfarandi öflugum P-gp hemlum: ketókónazóli, cyklosporíni, itrakónazóli og dronedaroni (sjá kafla 4.5)
- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar (sjá kafla 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Nota á Pradaxa 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 með Pradaxa stendur. Verði óútskýranleg lækun á gildum hemoglóbíns og/eða blóðkornaskilum eða blóðþrýstingi á að leita að blæðingarstað.

Við lífshættulega blæðingu eða blæðingu sem ekki næst stjórn á, þegar þörf er á hröðum viðsnúningi á segavarnandi áhrifum dapigatrans er sértækt viðsnúningslyf (Praxbind, idarucizumab) fáanlegt (sjá kafla 4.9).

Í klínískum rannsóknum tengdist Pradaxa hærrí 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 klópidógreis og asetýlsalicylsýru eða bólgueyðandi gigtarlyfja og jafnframt ef til staðar var vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði.

Áhættuþættir

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

Tafla 4: Áhættuþættir sem geta aukið blæðingarhættu.

Lyfhrifa- og lyfjahvarfafafræðilegir þættir	Aldur ≥ 75 ára
Þættir sem auka þétni dabigatrans í plasma	<p><u>Meiriháttar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miðlungsskert nýrnastarfsemi (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) <p><u>Minniháttar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lág líkamsþyngd (< 50 kg)
Milliverkanir vegna lyfhrifa (sjá kafla 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Asetýlsalicylsýra og önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópidógreil • Bólgueyðandi gigtarlyf • SSRI eða SNRI lyf • Önnur lyf sem geta truflað blóðstorknun

Sjúkdómar / aðgerðir sem fylgir sérstaklega mikil blæðingahætta	<ul style="list-style-type: none"> • Meðfæddar eða áunnar truflanir á storknun • Blóðflagnafæð eða starfrænir gallar á blóðflögum • Nýleg taka vefjasýnis, meiriháttar áverkar • Hjartapelsbólga af völdum baktería • Vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði
---	--

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

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 Pradaxa ef ávinningurinn 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 Pradaxa 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 væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

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

Meðferð með Pradaxa hætt

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

Eigi alvarlegar blæðingar sér stað skal hætta meðferð og finna uppruna blæðingarinnar og íhuga má notkun á sértæka viðsnúningslyfinu Praxbind (idarucizumab) (sjá kafla 4.9, Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga).

Minnkun skammta

Skammtaminnkun skal annaðhvort íhuguð eða er ráðlögð eins og fram kemur í kafla 4.2.

Notkun prótónpumpuhemla

Íhuga má gjöf prótónpumpuhemla til að hindra blæðingu úr meltingarvegi.

Niðurstöður storkumælinga

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

Þynntur trombintími (diluted Thrombin Time (dTT)), ecarin storkutími (ecarin clotting time (ECT)) og virkjaður tromboplastintími (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 Pradaxa meðferð og greint hefur verið frá fólkskum jákvæðum INR hækkunum. Því á ekki að gera INR mælingar.

Tafla 5 sýnir tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi sem geta tengst aukinni blæðingarhættu (sjá kafla 5.1)

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

Storkupróf (lággildi)	Ábending	
	Fyrsta stigs forvörn gegn bláæðasegareki 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 mæligildi dTT, ECT eða aPTT hjá sjúklingum mælist innan eðlilegra efri marka (ULN) samkvæmt staðbundnum viðmiðunarmörkum.

Skurðaðgerðir og inngríp

Sjúklingar á meðferð með Pradaxa sem gangast undir skurðagerðir eða aðrar aðgerðir eru í aukinni hættu á blæðingu. Því geta inngríp með skurðaðgerðum kallað á að notkun Pradaxa sé hætt tímabundið.

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

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 Pradaxa. Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnaráhrifa er sértækt viðsnúningslyf fyrir Pradaxa fáanlegt (Praxbind, idarucizumab).

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

Meðalbráðar skurðaðgerðir/inngríp

Stöðva skal tímabundið inntöku Pradaxa. 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 Pradaxa a.m.k 24 klst. fyrir inngríp 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 Pradaxa 2-4 sólarhringum fyrir skurðaðgerð.

Í töflu 6 er samantekt á reglum varðandi stöðvun meðferðar fyrir inngríp eða skurðaðgerðir.

Tafla 6: Reglur varðandi stöðvun meðferðar fyrir inngríp eða skurðaðgerðir

Nýrnastarfsemi (CrCL í ml/mín.)	Áætlaður helmingunartími (klst.)	Stöðva skal meðferð með Pradaxa 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.)

Mænudeyfing/utanbastsdeyfing/mænustunga

Aðgerðir eins og mænu- eða utanbastsdeyfing geta krafist þess að blóðstorkuferlið virki fullkomlega.

Hættan á myndun margúls í utanbasti eða í mænu getur verið aukin vegna áverka eða endurekinna ástungna og vegna langvarandi notkunar utanbastsleggjar. Eftir að leggur er fjarlægður skulu líða a.m.k. 2 klst. áður en fyrsti skammturinn af Pradaxa 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 Pradaxa 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 miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-50 ml/mín.), á að meðhöndla með varúð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

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

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

Aðgerð við mjaðmarbrot

Engin gögn liggja fyrir um notkun Pradaxa hjá sjúklingum sem fara í aðgerð vegna mjaðmarbrots og er því 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 sjúklingahópi og er því ekki mælt með notkun Pradaxa hjá þessum sjúklingahópi. Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómar sem er líklegt að hafi áhrif á lifun eru frábendingar fyrir notkun lyfsins (sjá kafla 4.3).

Milliverkun við P-glykóprótein virkja

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

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 hjartadrepi 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 skerðingu á nýrnastarfsemi. Ennfremur sást aukin hætta á hjartadrepi hjá sjúklingum sem tóku samhliða asetýlsalicylsýru ásamt klópídógreli eða klópídógrei 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 warfarin: 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)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi hjá sjúklingum með virkt krabbamein með segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegarek.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli flutningskerfa

Dabigatran etexílat er hvarfefni útflæðisdællunar P-glykópróteins. Búast má við að samhliða gjöf P-glykópróteinhemla (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 sterkum P-glykóprótein hemli. Minnkun skammta getur verið nauðsynleg samhliða ákveðnum P-glykóprótein hemlum (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tafla 7: Milliverkanir milli flutningskerfa

<u>P-gp hemlar</u>	
<i>Samhliða notkun er frábending (sjá kafla 4.3)</i>	
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.

<i>Samhliða notkun ekki ráðlögð</i>	
Takrolímus	<i>In vitro</i> hefur verið sýnt fram á að takrolímus hefur svipuð hömlunaráhrif á P-glykóprótein 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-glykóprótein hvarfefni (everólímus) til þess að hömlun takrolímus á P-glykóprótein sé minni en sést hjá öflugum P-glykóprótein 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 verapamíl 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 Pradaxa 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, hvort fyrir sig. Vegna langs helmingunartíma amíódaróns gæti möguleikinn á milliverkun verið til staðar nokkrum vikum eftir að töku amíódaróns er hætt (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Kínidín	Kínidín var gefið í skammtinum 200 mg á 2 klst. fresti að heildarskammti 1.000 mg. Dabigatran etexílat var gefið tvisvar á sólarhring í 3 daga samfelld, á þriðja deginum annaðhvort með eða án kínidíns. Dabigatran AUC _{τ,ss} , við jafnvægi og $C_{max,ss}$, við jafnvægi hækkuðu að meðaltali 1,53-falt og 1,56-falt, 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 sjálboðaliðum 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 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 í sömu röð. Samhliða gjöf 180 mg hleðsluskammts af ticagrelori og 110 mg af dabigatran etexílati (í jafnvægi) jók AUC _{τ,ss} og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran 1,49-falt og 1,65-falt, talið í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Þegar 180 mg hleðsluskammtur af ticagrelori var gefinn 2 klst. eftir 110 mg af dabigatran etexílati (í jafnvægi) minnkaði aukning AUC _{τ,ss} og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran í 1,27-falt og 1,23-falt, talið 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 _{τ,ss} og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran

	1,26 falt og 1,29 falt, talið 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 Pradaxa er gefið samhliða posakónazóli.
<u>P-glýkóprótein virkjar</u>	
<i>Forðast skal samhliða notkun</i>	
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 virkinum rifampisíni í skammtinum 600 mg einu sinni á sólarhring í 7 sólarhringa minnkaði heildar hámarksgildi dabigatrans og heildarútsetningu um 65,5% og 67% 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>	
<i>Samhliða notkun ekki ráðlögð</i>	
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 Pradaxa ekki ráðlögð.
<u>P-glýkóprótein hvarfefni</u>	
Dígoxín	Í rannsókn sem gerð var á 24 heilbrigðum einstaklingum sem fengu Pradaxa 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 Pradaxa sem getur aukið blæðingarhættu: segavarnarlyf eins og ópáttað heparín, heparín með lágan mólþunga og heparínafleiður (fondaparínux, 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).

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, asetýlsalicylsýru eða klópídógreis með bæði dabigatran etexílati og warfarini um það bil tvöfaldaði hlutfall meiriháttar blæðinga (sjá kafla 4.4).

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

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

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)	Bólgueyðandi 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 bólgueyðandi gigtarlyfja 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 hleðsluskammt 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).
Asetýlsalicylsýra	Samhliða gjöf asetýlsalicylsýru og 150 mg dabigatran etexílat tvisvar á sólarhring getur aukið blæðingarhættu frá 12% í 18% með 81 mg asetýlsalicylsýru og í 24% með 325 mg asetýlsalicylsýru (sjá kafla 4.4).
Heparín með lágan mólþunga (LMWH)	Samhliða notkun heparíns með lágan mólþunga, eins og enoxaparin, 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 dabigatran lítillsháttar minni 24 klst. eftir síðasta skammt af enoxaparin 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 enoxaparin formeðferð miðað við eftir meðferð með dabigatran etexílati eingöngu. Þetta er álitid vera vegna yfirfærsluáhrifa enoxaparin meðferðar og er ekki talið klínískt mikilvægt. Önnur blóðþynningarpróf tengd dabigatran voru ekki marktækt breytt við formeðferð með enoxaparin.

Aðrar milliverkanir**Tafla 9: Aðrar milliverkanir**

<u>Sérhæfdir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI) eða sérhæfdir 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 prótónpumpuhemlar voru gefnir samhliða Pradaxa í klínískum rannsóknum og virtist samhliða gjöf prótónpumpuhemla ekki minnka verkun Pradaxa.
Ranitítín	Þegar ranitidín var gefið samhliða Pradaxa 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. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif 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. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Pradaxa stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi varðandi notkun hjá mönnum.

Í dýrarannsóknum hafa sést áhrif á frjósemi kvendýra sem fækkun á hreiðrun 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 eiturverkanir á móður (5-10 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 sjúklingum).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggi Pradaxa hefur verið metið í tíu III. stigs rannsóknum sem tóku til 23.393 sjúklinga sem voru útsettir fyrir Pradaxa (sjá töflu 10).

Tafla 10: Fjöldi sjúklinga sem rannsakaðir voru, hámarks sólarhringsskammtur í III. stigs rannsóknum

Ábending	Fjöldi sjúklinga sem fengu meðferð með Pradaxa	Hámarks sólarhringsskammtur
Fyrsta stigs forvörn gegn bláæðasegareki í bæklunarskurðaðgerðum	6.684	220 mg
Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif	6.059 5.983	300 mg 220 mg
DVT/PE meðferð (RE-COVER, RE-COVER II)	2.553	300 mg
DVT/PE fyrirbygging (RE-MEDY, RE-SONATE)	2.114	300 mg

Aukaverkanir komu fram hjá samtals 9% sjúklinga á meðferð vegna valfrálsra mjaðmar- eða hnéliðskipta (skammtímameðferð í allt að 42 dögum), 22% sjúklinga með gáttatif á fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi 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.

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um, var blæðing sem átti sér stað hjá u.þ.b. 14% sjúklinga á skammtíma meðferð vegna valfrálsra mjaðmar- eða hnéliðskipta og hjá 16,6% sjúklinga með gáttatif á langtíma fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum og hjá 14,4% 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, og hjá 10,5% sjúklinga í rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum/lungnasegareki, RE-SONATE.

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 12-16 hér á eftir.

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 11 sýnir aukaverkanir sem komu fram í grundvallarrannsóknum á forvörn gegn bláæðasegareki eftir mjaðmar- og hnéliðskipti, rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð við heilaslagi vegna segareks, segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif og rannsóknir á 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 $< 1/1.000$), örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 11: Aukaverkanir

	Tíðni		
Flokkun eftir líffærum/ Staðlað heiti	Forvörn gegn bláæðasegareki eftir mjaðmar- og hnéliðskipti	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	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Minnkaður blóðrauði	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Lækkuð blóðkornaskil	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi			
Lyfjaofnæmi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Útbrot	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Kláði	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Bráðaofnæmis-viðbrögð	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
Alanínamínó-transferasi hækkaður	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Aspartatamínó- transferasi hækkaður	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Lifrarensím, hækkuð	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð			
Húðblæðingar	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Stoðkerfi og stoðvefur			
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 og eitranir			
Blæðing vegna áverka	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing í skurðsári	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Margúll eftir aðgerð	Sjaldgæfar	-	-
Blæðing eftir aðgerð	Sjaldgæfar	-	-
Anaemia postoperative	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 Pradaxa tengst aukinni hættu á duldu 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 Pradaxa meðferð stóð, samanborið við meðferð með K-vítamínhefnum. Til viðbótar við fullnægjandi klínískt eftirlit eru mælingar á gildum hemoglóbíns 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 sterkum P-gp hefnum (sjá kafla 4.4, Blæðingarhætta). Fylgikvillar blæðinga geta lýst sér sem þróttleysi, fölví, sundl, höfuðverkur eða óútskýrð bólga, mæði og óútskýrt lost.

Tilkynnt hefur verið um þekkt fylgikvilla blæðinga, eins og rýmishelkenni (compartment syndrome) og bráða nýrnabilun vegna ófullnægjandi gegnflæðis, við notkun Pradaxa. Því skal íhuga möguleikann á blæðingu við mat á ástandi hjá öllum sjúklingum á blóðþynningu. Sérþækt viðsnúningslyf fyrir dabigatran, idarucizumab, er fánlegt ef um er að ræða óviðráðanlega blæðingu (sjá kafla 4.9).

Tafla 12 sýnir fjölda (%) sjúklinga sem fengu blæðingu sem aukaverkun á meðferðartímabilinu í tveimur klínískum lykilrannsóknum á forvörn gegn bláæðasegareki, eftir skammtastærð.

Tafla 12: Fjöldi (%) sjúklinga sem fengu blæðingu sem aukaverkun

	Pradaxa 150 mg einu sinni á sólarhring N (%)	Pradaxa 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 heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættuþætti

Tafla 13 sýnir blæðingartilvik skipt niður í meiriháttar blæðingar og hvers konar blæðingar í lykilrannsókninni sem fólst í rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi af völdum segareks og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif.

Tafla 13: Blæðingartilvik í rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi af völdum segareks og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif

	Pradaxa 110 mg tvisvar á sólarhring	Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa höfðu í för með sér tölfræðilega marktækt lægri heildartíðni blæðinga. Þátttakendur, sem var slembiraðað á Pradaxa 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 Pradaxa 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 heilaslagi 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-glykóprótein 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 Pradaxa hefst.

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

Tafla 14 sýnir blæðingartilvik í báðum rannsóknunum í heild, RE-COVER og RE-COVER II, á meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki. 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 14: Blæðingartilvik í rannsóknunum RE-COVER og RE-COVER II á meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki

	Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa 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 15 sýnir blæðingartilvik í lykilrannsókninni, RE-MEDY, á fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki. Sum blæðingartilvika (meiri háttar blæðingar, klínískt mikilvægar blæðingar og hvers konar blæðing) var marktækt lægri hjá sjúklingum sem fengu Pradaxa samanborið við þá sem fengu warfarín miðað við tilgreindan alfa-stuðul sem var 5%.

Tafla 15: Blæðingartilvik í rannsókninni RE-MEDY á fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki

	Pradaxa 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 hvorum tveggja meðferðarhópanna.

Tafla 16 sýnir blæðingartilvik í lykilrannsókninni, RE-SONATE, á fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki. 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 Pradaxa miðað við tilgreindan alfa-stuðul sem var 5%.

Tafla 16: Blæðingartilvik í rannsókninni RE-SONATE á fyrirbyggjandi meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki

	Pradaxa 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 hvorum tveggja meðferðarhópanna

Börn (DVT/PE)

Í klínísku rannsókninni 1160.88 fengu alls 9 sjúklingar á unglingsaldri (aldrinum 12 til < 18 ára) með staðfest frumkomið bláæðasegarek upphafsskammt af dabigatran etexílati sem var 1,71 (\pm 10%) mg/kg líkamsþyngdar. Á grundvelli dabigatran-þéttni, sem var ákvörðuð með mælingu á þynntum trombíntíma, og klínísku mats var skammturinn aðlagður að marksskammti sem var 2,14 (\pm 10%) mg/kg líkamsþyngdar af dabigatran etexílati. Meðan á meðferð stóð fengu 2 (22,1%) vægar meðferðartengdar aukaverkanir (vélindabakflæði / kviðverk; óþægindi í kvið) og 1 (11,1%) sjúklingur fékk alvarlega aukaverkun sem ekki var meðferðartengd (endurtekið bláæðasegarek í fótlegg) eftir að meðferðinni hafði verið hætt > 3 dögum eftir stöðvun meðferðar með dabigatran etexílati.

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 Ofskömmun

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

Ef grunur er um ofskömmun getur storkupróf hjálpað til við að meta blæðingarhættu (sjá kafla 4.4 og 5.1). Kvarðað magnbundið dTT próf (þynntur trombíntími) eða endurteknar mælingar 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 blóðþyning getur leitt til þess að gera verður hlé á meðferð með Pradaxa. 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 Pradaxa og greina uppruna blæðingarinnar. Metið eftir klínísku ástandi skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem lækurinn ákveður, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð eða meðferð til að viðhalda blóðrúmmáli. Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa Pradaxa er sértækt viðsnúningslyf (Praxbind, idarucizumab), sem hemur lyfhrif Pradaxa, fánlegt (sjá kafla 4.4).

Hafa má í huga storkuþáttaþykki (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 storkuþáttaþykkna. Gæta skal varúðar við túlkun slíkra prófa. Einnig ætti að íhuga gjöf blóðflöguþykkni 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* dýraránnsóknir hafa sýnt segavarnandi verkun dabigatrans og virkni þess gegn blóðstorknun eftir gjöf dabigatrans í bláæð og dabigatran etexílat til inntöku, í mismunandi dýralíkönunum af segamyndun.

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

Kvarðaður magnbundinn þynntur trombítími (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 fánlegt 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.

Fyrsta stigs forvörn gegn bláæðasegareki í bæklunarskurðaðgerðum

Margfeldismeðaltal hástyrks dabigatrans í jafnvægi (eftir dag 3) í blóðvökva, 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 dabigatrani) var að meðaltali 22,0 mg/ml, á bilinu 13-35,7 ng/ml (25-75 hundraðsmark) (sjá kafla 4.4).

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, mældu 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 heillaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatif sem ekki tengist hjartalokum með einn eða fleiri áhættubætti (SPAF)

Margfeldismeðaltal hástyrks dabigatrans í jafnvægi í blóðvökva, 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 dabigatran) 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 heillaslagi 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 segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki og fyrirbyggjandi meðferð við endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki

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, mældur við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt), um 146 ng/ml,
- ECT við lágstyrk (10-16 klst. eftir fyrri skammt) sem lengdist 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 bláæðasegareki hjá sjúklingum eftir stórar skurðaðgerðir þar sem skipt er um liði

Í 2 stórum slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum 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) Pradaxa 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.

Heildar tilvik bláæðasegareks (þ.m.t. lungnasegarek, nærlægur og útlægur blóðsegi í djúpum bláæðum, með einkennum eða án, sem sáust við bláæðamyndatöku) og dánartíðni af öðrum orsökum mynduðu aðal endapunkt í báðum rannsóknunum. Heildar meiriháttar bláæðasegarekstilvik (þ.m.t. lungnasegarek, nærlægur og fjarlægur blóðsegi í djúpum bláæðum, með einkennum eða án, sem sáust við bláæðamyndatöku) og dánartíðni vegna bláæðasegareks mynduðu auka endapunkt í báðum rannsóknunum og er hann talinn hafa meira klínískt gildi.

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu að segavarnandi verkun Pradaxa 220 mg og 150 mg var tölfræðilega jafngild verkun enoxaparíns hvað varðar samtals bláæðasegarekstilvik og dánartíðni af öðrum orsökum. Niðurstaða fyrir tíðni meiriháttar bláæðasegarekstilvika og dánartíðni vegna bláæðasegareks var heldur lakari fyrir 150 mg skammt en fyrir enoxaparín (tafla 17). Betri niðurstöður sáust fyrir 220 mg skammt þar sem tíðni meiriháttar bláæðasegarekstilvika var heldur minni en fyrir enoxaparín (tafla 17).

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 17.

Niðurstöður fyrir endapunkt heildar bláæðasegarekstilvik og dánartíðni af öðrum orsökum eru sýndar í töflu 18.

Niðurstöður fyrir endapunkta meiriháttar blæðinga eru sýndar í töflu 19 hér fyrir neðan.

Tafla 17: Greining á meiriháttar bláæðasegareki og dánartíðni tengd bláæðasegareki á meðferðartíma í RE-MODEL og RE-NOVATE rannsóknunum á bæklunarskurðaðgerðunum.

Rannsókn	Pradaxa 220 mg einu sinni á sólarhring	Pradaxa 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 18: Greining á bláæðasegarekstilvikum samtals og dánartíðni af öðrum orsökum á meðferðartíma í RE-NOVATE og RE-MODEL rannsóknunum á bæklunarskurðaðgerðunum.

Rannsókn	Pradaxa 220 mg einu sinni á sólarhring	Pradaxa 150 mg einu sinni á sólarhring	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (mjöðm)			
N	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
95% CI	(-7,3, 4,6)	(-3,1, 8,7)	
Áhættuhlutfall miðað við enoxaparín	0,97	1,07	
95% CI	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tafla 19: Meiriháttar blæðingar á mismunandi meðferð í RE-MODEL og RE-NOVATE rannsóknunum.

Rannsókn	Pradaxa 220 mg einu sinni á sólarhring	Pradaxa 150 mg einu sinni á sólarhring	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (mjöðm)			
Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga	1146	1163	1154
Fjöldi meiriháttar blæðinga (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (hné)			
Fjöldi meðhöndlaðara 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 vísendingar um verkun dabigatran etexílat eru fengnar úr RE-LY rannsókninni (Randomized Evaluation of Long –term anticoagulant therapy) sem er fjölsetra, fjölþjóðleg, slembuð, samanburðarburðarrannsókn með tveimur mismunandi tvíblinduðum skömmtum af dabigatran etexílati (110 mg og 150 mg tvisvar á sólarhring) bornir saman við óblindadaða skammta warfarins hjá sjúklingum með gáttatif í miðlungsmikilli hættu á heilaslagi og segareki í slagæðum. Megintilgangur þessarar rannsóknar var að ákvarða hvort dabigatran etexílat væri jafngóður kostur og warfarin við að fækka tilvik 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 innan tímamarka á meðferðarbili (TTR) (INR 2-3) 64,4% (miðgildi TTR 67%).

RE-LY rannsóknin sýndi fram á að dabigatran etexílat, við skammta 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 20-22 sýna upplýsingar um lykilniðurstöður í heildarþýðinu:

Tafla 20: Greining á fyrstu tilvikum heilaslags eða segareks í slagæðum (aðalendapunktur) á rannsóknartímanum í RE-LY.

	Pradaxa 110 mg tvisvar á sólarhring	Pradaxa 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 21: Greining á fyrstu tilvikum blóðþurrðar- eða blæðingarheilaslags á rannsóknartímanum í RE-LY.

	Pradaxa 110 mg tvisvar á sólarhring	Pradaxa 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 22: Greining lifunar hjá sjúklingum í tilvikum af hvaða orsökum sem er og tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma á rannsóknartímanum í RE-LY.

	Pradaxa 110 mg tvisvar á sólarhring	Pradaxa 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 23-25 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 sv.frv.) með rábrugðið áhættuhlutfall borið saman við warfarin.

Tafla 23: Áhættuhlutfall og 95% öryggisbil fyrir heilaslag/segarek í slagæðum eftir undirhópum

Endapunktur	Pradaxa 110 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarin	Pradaxa 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 blæðing skipti aldur máli varðandi meðferðaráhrif. Hlutfallsleg hætta á blæðingu með dabigatran borið saman við warfarin jókst með hækkandi aldri. Hlutfallsleg áhætta var mest hjá sjúklingum ≥ 75 ára. Samhliða notkun blóðflöguhemjandi lyfjanna, asetýlsalicýlsýru eða klópídógreils 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 24: Áhættuhlutfall og 95% öryggisbil fyrir meiriháttar blæðingar eftir undirhópum

Endpunktur	Pradaxa 110 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarin	Pradaxa 150 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarin
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 asetýlsalicylsýru	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 gáttatif sem luku við RE-LY rannsóknina)

RE-LY framhaldsrannsókn (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 rannsóknarfjögur 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 á 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 skammtastærðir 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 rannsókninni.

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 aspiríni 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 Bandaríkjana (≥ 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 hópurinn 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, heilaslag 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 í sömu röð, HR 1,04; 95% CI: 0,84; 1,29, $P = 0,0047$ fyrir jafngildi). Enginn tölfraðilegur munur kom fram á einstökum þáttum virkniendapunkta á milli hópnum 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 segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki

Verkun og öryggi var rannsakað í tveimur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum rannsóknum með samhliða hópnum 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 áhættumismunur og 2,75 áhættuhlutfall).

Tafla 25: 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

	Pradaxa 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 segamyndun í djúplægum bláæðum og endurteknu lungnasegareki hjá fullorðnum

Tvær slembaðar, tvíblindar rannsóknir með samhliða hópum voru gerðar hjá sjúklingum sem höfðu áður verið á segavarnarmedferð. 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 segavarnarmedferð 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 etexílati 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 áhættuhlutfall og 2,8 áhættumismunur).

Tafla 26: 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

	Pradaxa 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 var	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 samanborið 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% byggð á áhættuhlutfalli) á meðferðartímabilinu ($p < 0,0001$). Allar auka- og næmisgreiningar á aðalendapunktum 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 27: 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.

	Pradaxa 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		
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 sjúkráhúslægu) 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

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Pradaxa hjá öllum undirhópum barna til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir samþykktu ábendingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjahlvörf og lyfhrif dabigatran etexílat, sem gefið var tvisvar sinnum á sólarhring þrjú daga í röð (alls 6 skammtar) eftir lok hefðbundinnar segavarnarmeðferðar, voru metin í opinni rannsókn á öryggi og þolanleika hjá 9 unglungum (12 til < 18 ára) í stöðugu ástandi. Allir sjúklingarnir fengu upphafsskammt af dabigatran etexílati til inntöku sem var 1,71 (\pm 10%) mg/kg (80% skammts fyrir fullorðna sem er 150 mg/70 kg, aðlagð eftir þyngd sjúklings). Á grundvelli þéttni dabigatrans og klíníks mats var skammturinn aðlagður að markskammti sem var 2,14 (\pm 10%) mg/kg af dabigatran etexílati (100% af skammti fyrir fullorðna aðlagð að þyngd sjúklingsins). Hjá þessum fáu unglungum virtust dabigatran etexílat hylki þolast vel og einungis var greint frá þremur vægum tímabundnum aukaverkunum á meltingarveg hjá tveimur sjúklingum. Í samræmi við tiltölulega litla útsetningu var storkutími eftir 72 klst. (áætlaður lágstyrkur dabigatran við jafnvægi eða nálægt jafnvægisástandi) einungis lítillengdur, með aPTT að hámarki 1,60-faldan, ECT 1,86-faldan, og Hemoclot[®] TT (Anti-FIIa) 1,36-faldan. Plasmabéttni dabigatran eftir 72 klst. var tiltölulega lág, milli 32,9 ng/ml og 97,2 ng/ml við lokaskamta á milli 100 mg og 150 mg (margfeldis meðaltal staðlaðrar dabigatran-plasmabéttni sem var 0,493 ng/ml/mg).

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 esterahvataða vatnsrofs yfir í virkan þátt dabigatrans er meginumbrotsleiðin. Raunaðgengi 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 óháða lyfinu svo sem deyfingar, meltingarfæralömunar og áhrifa skurðaðgerðar. Áframhaldandi rannsókn sýndi fram á að hægt eða seinkað frásög er yfirleitt aðeins til staðar aðgerðardag. 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 (hýdroxýprópýlmetýlsellulósa) hylkisskeljarinnar. Þess vegna skal alltaf gæta þess að HPMC hylkin séu heil við klínísku notkun til að forðast ótilætlað aukið aðgengi dabigatran etexílat (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Fram kom að binding dabigatrans við plasmapróten 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 geislamerkts 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 stöðuisómarar, 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

Plasmaþéttni dabigatrans minnkar samkvæmt tveggja fasa ferli með helmingunartíma útskilnaðar að meðaltali 11 klst. hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum. Eftir endurtekna skammta sást 12-14 klst. helmingunartími útskilnaðar. Helmingunartíminn var óháður skammti. Helmingunartími er lengdur ef nýrnastarfsemi er skert eins og sést í töflu 28.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í I. stigs rannsókn var útsetning (AUC) fyrir dabigatrani eftir inntöku Pradaxa er u.þ.b. 2,7 falt hærrí hjá 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 sjálfboðaliða með alvarlega 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 28: Helmingunartími heildar-dabigatrans hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjálfboðaliðum með skerta nýrnastarfsemi.

Gaukulsíunarhraði (CrCL, [ml/mín.])	gMeðal (gCV%; bil) helmingunartími [h]
≥ 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7%;11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5%;13,3-23,0)
< 30	27,2(15,3%; 21,6-35,0)

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 margfeldis meðaltal lágstyrks dabigatrans var 155 ng/ml (gCV sem nam 76,9%) samkvæmt mælingu rétt fyrir gjöf næsta skammts og margfeldis meðaltal 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. sem leiddi til 50% minnkunar á þéttni dabigatrans, eða 350-390 ml/mín. sem leiddi til 60% minnkunar á þéttni dabigatrans. 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.

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 \geq 80 ml/mín.).

Miðgildi kreatínínúthreinsunar í RE-COVER rannsókninni var 100,4 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 1,8-falt og 3,6-falt hærri plasmabéttni við jafnvægi fyrir skammt samanborið við sjúklinga sem voru með kreatínínúthreinsun > 80 ml/mín., talið 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 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

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 \geq 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 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 sjúklingum með líkamsþyngd > 100 kg borið saman við 50-100 kg. Meirihluti (80,8%) þátttakenda var í flokknum \geq 50 kg og < 100 kg þar sem enginn skýr munur kom fram (sjá kafla 4.2 og 4.4). Takmörkuð gögn liggja fyrir um 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. Konur með gáttatif voru að meðaltali með 30% hærri lágstyrk og þéttni eftir lyfjagjöf. Ekki er mælt með breyttum 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 lyfjaefna: Atorvastatíns (CYP3A4), dígoxíns (P-glykóprótein flutningsmilliverkun) og díklófenaks (CYP2C9).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Upplýsingar sem ekki voru klínískar (non-clinical) bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Það er byggt á hefðbundnum rannsóknum 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 á hreiðrun og aukningu á missi fyrir hreiðrun við 70 mg/kg skammt (5 föld útsetning í plasma sjúklinga). Við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður (5-10 föld útsetning í plasma sjúklinga) sást minnkun í 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 sjúklingum).

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

Dabigatran, virki hluti dabigatran etexílat mesilats, 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 (E132)
Hýprómellósi

Svart prentblek

Shellak
Svart járnnoxíð (E172)
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

Öskjur sem innihalda 10 x 1, 30 x 1 eða 60 x 1 hart hylki í rifgötuðum stakskammta álþynnnum.
Fjölþakning sem inniheldur 3 þakningar af 60 x 1 hörðu hylki (180 hörð hylki) í rifgötuðum stakskammta álþynnnum.

Fjölþakning sem inniheldur 2 þakningar af 50 x 1 hörðu hylki (100 hörð hylki) í rifgötuðum stakskammta álþynnnum.

Askja sem inniheldur 6 þynnur (60 x 1) í hvítum rifgötuðum stakskammta álþynnnum.

Pólýprópýlenglas með skrúftappa sem inniheldur 60 hörð hylki.

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

- 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
D-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>