

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Dabigatran etexilate Medical Valley 110 mg hörð hylki

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 110 mg af dabigatran etexílati (sem mesílat).  
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Dabigatran etexilate Medical Valley 110 mg hörð hylki: Hylki af stærð 1, um það bil 19 mm, með ljósbláu ógegnsæju loki og ljósbláum ógegnsæjum botni, fyllt með beinhvítum til gulleitum kornum.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

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

Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum (non-valvular atrial fibrillation, NVAf), ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, til að mynda að hafa áður fengið 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.

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

Sjá lyfjaform fyrir hvern aldurshóp í kafla 4.2.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Dabigatran etexilate Medical Valley hylki má nota handa fullorðnum og börnum 8 ára og eldri sem geta gleypst hylkin í heilu lagi. Ávísa á skammtinum sem tilgreindur er í viðeigandi skömmtunartöflu fyrir lyfjaformið byggt á þyngd og aldri barnsins.

Önnur lyfjaform og styrkleikar eru fáanlegir fyrir skammta sem henta ekki fyrir notkun þessa lyfs.

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

*Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum*

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

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

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

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

- Meta skal nýrnastarfsemi með því að reikna út kreatínínúthreinsun (CrCL) áður en meðferð með dabigatran etexílati hefst til þess að útiloka sjúklinga frá meðferð sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.e.a.s. CrCL < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

- Einnig skal meta nýrnastarfsemi þegar grunur er um að nýrnastarfsemi geti skerst meðan á meðferð stendur (t.d. þegar blóðrúmmál er of lítið, við vökvaskort og við samhliða notkun ákveðinna lyfja).

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

#### *Gleymdur skammtur*

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

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

#### *Meðferð með dabigatran etexílati hætt*

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

#### *Skipt um meðferð*

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

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

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

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

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert nýrnastarfsemi*

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

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

*Samhliða notkun dabigatran etexílat með vægum til í meðallagi öflugum P-glykóprótein (P-gp) 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 dabigatran etexílat og þessi lyf á sama tíma.

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

#### *Aldraðir*

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

### Líkamsþyngd

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

### Kyn

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

### Börn

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

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

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

**Tafla 2: Skammtaráðleggingar fyrir SPAF, DVT og PE**

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

Aðrar sjúklingar sem eru í aukinni blæðingarhættu	
---	--

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

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

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

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

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

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

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

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

*Notkunartími*

Notkunartími dabigatran etexílat 220 mg við ábendingunum SPAF, DVT og PE kemur fram í töflu 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 hreyfingu) og lengri meðferðartími á að grundvallast af viðvarandi áhættuþáttum eða segamyndun í djúplægum bláæðum eða lungnasegareki af óþekktum orsökum.

*Gleymdur skammtur*

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

#### *Meðferð með dabigatran etexílati hætt*

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

#### *Skipt um meðferð*

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

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

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

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

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

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

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

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

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

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

#### *Rafvending (SPAF)*

Sjúklingar mega nota dabigatran etexílat meðan á rafvendingu stendur.

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

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

#### *Kransæðavíkkun (percutaneous coronary intervention) með stoðneti (SPAF)*

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

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

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

### *Sjúklingar í blæðingarhættu*

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

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

### *Skert nýrnastarfsemi*

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

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

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

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

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

### *Líkamsþyngd*

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

### *Kyn*

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

### *Börn*

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

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

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

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

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

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

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

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

Stakir skammtar sem krefjast samsetninga með fleiri en einu hylki:

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

Mat á nýrnastarfsemi áður og meðan á meðferð stendur

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

Meðferð með dabigatran etexílati hjá börnum með eGFR < 50 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> er frábending (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með eGFR ≥ 50 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> skulu fá meðferð með skammti samkvæmt töflu 4.

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

### Notkunartími

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

### Gleymdur skammtur

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

### Meðferð með dabigatran etexílati hætt

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

### Skipt um meðferð

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

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

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

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

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

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

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

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

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

### Lyfjagjöf

Lyfið er til inntöku.

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

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

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) hjá fullorðnum sjúklingum
- eGFR < 50 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> hjá börnum
- Virk blæðing af klínískri þýðingu.
- Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiriháttar blæðingu. Þetta getur falið í sér núverandi eða nýlega sáramyndun í meltingarvegi, illkynja æxli með mikla blæðingarhættu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega skurðaðgerð á heila, mænu eða augum, nýlega blæðingu innan höfuðkúpu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá, æðamissmið, æðagúlpa eða meiri háttar afbrigðileika æða í mænu eða heila
- Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. óþáttaðu heparíni (UFH), heparíni með lágan mólþunga (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarin, rivaroxaban, apixaban o.s.frv.) nema undir sérstökum kringumstæðum. Þær eru þegar verið er að skipta um segavarnarlyfjameðferð (sjá kafla 4.2), þegar óþáttað heparín er gefið í skömmtum sem eru nauðsynlegir til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar óþáttað heparín er gefið við brennsluáðgerð með hjartaþræðingu (catheter ablation) vegna gáttatífs (sjá kafla 4.5)
- Skert lifrarástærsemi eða lifrarsjúkdómur sem er líklegt að hafi áhrif á lifun.
- Samhliða altæk (systemic) meðferð með eftirfarandi öflugum P-gp hemlum: ketókónazóli, cyklosporini, itrakónazóli, dronedaroni og föstum samsettum skammti af glecaprevíri/pibrentasvíri (sjá kafla 4.5)
- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmedferðar (sjá kafla 5.1).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Blæðingarhætta

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

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

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

### Áhættuþættir

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

**Tafla 5: Þættir sem geta aukið blæðingarhættu.**

	<b>Áhættuþáttur</b>
Lyfhrifa- og lyfjahvarfafraeðilegir þættir	Aldur $\geq 75$ ára
Þættir sem auka þéttni dabigatrans í plasma	<u>Meiriháttar:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Miðlungsskert nýrnastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum (30-50 ml/mín. CrCL)</li><li>• Öflugir P-gp hemlar (sjá kafla 4.3 og 4.5)</li><li>• Samhliða notkun með vægum til í meðallagi öflugum P-gp hemlum (t.d. amíódaróni, verapamíli, kínidíni og ticagrelori, sjá kafla 4.5)</li></ul> <u>Minniháttar:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lág líkamsþyngd (&lt; 50 kg) hjá fullorðnum sjúklingum</li></ul>
Milliverkanir vegna lyfhrifa (sjá kafla 4.5)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Asetýlsalicýlsýra og önnur lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og klópídógrél</li><li>• Bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID)</li><li>• SSRI eða SNRI lyf</li><li>• Önnur lyf sem geta truflað blóðstorknun</li></ul>
Sjúkdómar / aðgerðir sem fylgir sérstaklega mikil blæðingahætta	<ul style="list-style-type: none"><li>• Meðfæddar eða áunnar truflanir á storknun</li><li>• Blóðflagnafæð eða starfrænir gallar á blóðflögum</li><li>• Nýleg taka vefjasýnis, meiriháttar áverki</li><li>• Hjartaþelsbólga af völdum baktería</li><li>• Vélindabólga, magabólga eða vélindabakflæði</li></ul>

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

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

### Varúðarreglur og viðbrögð við blæðingarhættu

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

### Mat á ávinningi og áhættu

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

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

#### *Nákvæmt klínískt eftirlit*

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

#### *Meðferð með dabigatran etexílati hætt*

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

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

#### *Notkun prótónpumpuhemla*

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

#### *Niðurstöður storkumælinga*

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

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

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

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

aPTT [x-föld eðlileg efri mörk]	> 1,3	> 2
INR	Á ekki að nota	Á ekki að nota

### Notkun fibrínleysandi lyfja í meðferð við bráðu heilaslagi vegna blóðþurrðar

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

### Skurðaðgerðir og inn grip

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

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

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

### *Bráðaskurðaðgerð eða brýn aðgerð*

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

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

### *Meðalbráðar skurðaðgerðir/inn grip*

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

### *Valfrjálssar skurðaðgerðir*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Mænudeyfing/utanbastsdeyfing/mænustunga*

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

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

#### *Tímabil eftir aðgerð*

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

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

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

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

#### Aðgerð við mjaðmarbrot

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

#### Skert lifrarstarfsemi

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

#### Milliverkun við P-glykóprótein virkja

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

#### Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

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

#### Hjartadrep (MI)

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

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

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

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

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

## Börn

Hjá tilteknum börnum, t.d. sjúklingum með sjúkdóm í smáþörnum sem getur haft áhrif á frásög, skal íhuga notkun segavarnarlyfs sem gefið er utan meltingarvegar.

### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

#### Milliverkanir milli flutningskerfa

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

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

#### **Tafla 9: Milliverkanir milli flutningskerfa**

<u>P-gp hemlar</u>	
<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 etexilat og dronedaron voru gefin á sama tíma jukust $AUC_{0-\infty}$ og $C_{max}$ gildi dabigatrans í heild u.þ.b. 2,4-falt og 2,3-falt, talið upp í sömu röð, eftir endurtekna 400 mg skammta af dronedaroni tvisvar á sólarhring og u.þ.b. 2,1-falt og 1,9-falt, talið upp í sömu röð, eftir stakan 400 mg skammt.
Itrakónazól, cyklosporin	Samkvæmt <i>in vitro</i> niðurstöðum má búast við svipuðum áhrifum og með ketókónazóli.
Glecaprevír/pibrentasvír	Sýnt hefur verið fram á að samhliða notkun á dabigatran etexilati og föstum samsettum skammti af P-gp hemlunum glecaprevíri/pibrentasvíri eykur útsetningu fyrir dabigatrani og getur aukið hættu á blæðingu.
<i>Samhliða notkun ekki ráðlögð</i>	
Takrolímus	<i>In vitro</i> hefur verið sýnt fram á að takrolímus hefur svipuð hömlunaráhrif á P-glýkóprótein og koma fram hjá itrakónazóli og cyklosporini. Dabigatran etexilat 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	<p>Þegar dabigatran etexílat (150 mg) var gefið með verapamíli til inntöku, hækkaði <math>C_{max}</math> og AUC fyrir dabigatran en umfang breytingarinnar er mismunandi eftir tímasetningu lyfjagjafar og lyfjaformi verapamíls (sjá kafla 4.2 og 4.4).</p> <p>Mesta hækkun dabigatran útsetningar sást við fyrsta skammt af verapamíli í lyfjaformi með hraða losun (immediate release) sem var gefið einni klst. fyrir inntöku dabigatran etexílat (hækkun á <math>C_{max}</math> 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 <math>C_{max}</math> u.þ.b. 1,9-föld og AUC u.þ.b. 1,7-föld) eða við gjöf endurtekinnna skammta af verapamíli (hækkun á <math>C_{max}</math> u.þ.b. 1,6-föld og AUC u.þ.b. 1,5-föld).</p> <p>Engar mikilvægar milliverkanir sást þegar verapamíl var gefið 2 klst. eftir dabigatran etexílat (hækkun á <math>C_{max}</math> 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.</p>
Amíóðarón	<p>Þegar dabigatran etexílat var gefið samhliða stökum 600 mg skammti til inntöku af amíóðaróni voru umfang og hraði frásogs amíóðaróns og meginumbrotsefnis þess, DEA, nánast óbreytt. AUC og <math>C_{max}</math> dabigatran etexílat jukust u.þ.b. 1,6-falt og 1,5-falt, talið upp í sömu röð. Vegna langs helmingunartíma amíóðaróns gæti möguleikinn á milliverkun verið til staðar nokkrum vikum eftir að töku amíóðaróns er hætt (sjá kafla 4.2 og 4.4).</p>
Kínidín	<p>Kínidín var gefið í skammtinum 200 mg á 2 klst. fresti að heildarskammti sem nam 1.000 mg. Dabigatran etexílat var gefið tvisvar á sólarhring í 3 daga samfelt, á þriðja deginum annaðhvort með eða án kínidíns. Dabigatran <math>AUC_{t,ss}</math>, við jafnvægi og <math>C_{max,ss}</math>, við jafnvægi hækkðu að meðaltali 1,53-falt og 1,56-falt, talið upp í sömu röð, við samhliða notkun kínidíns (sjá kafla 4.2 og 4.4).</p>
Klarítrómýsín	<p>Þegar klarítrómýsín (500 mg tvisvar á sólarhring) var gefið ásamt dabigatran etexílati heilbrigðum sjálfboðaliðum sást hækkun á AUC sem var u.þ.b. 1,19-föld og <math>C_{max}</math> u.þ.b. 1,15-föld.</p>

Ticagrelor	<p>Þegar stakur skammtur af 75 mg dabigatran etexílati var gefinn samtímis 180 mg hleðsluskammti af ticagrelori, jókst AUC 1,73-falt og <math>C_{max}</math> 1,95-falt, talið upp í sömu röð, fyrir dabigatran. Eftir endurtekna skammta af ticagrelori 90 mg tvisvar á sólarhring jókst útsetning fyrir dabigatrani, <math>C_{max}</math> 1,56-falt og AUC 1,46-falt, talið upp í sömu röð.</p> <p>Samhliða gjöf 180 mg hleðsluskammts af ticagrelori og 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi) jók <math>AUC_{\tau,ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> fyrir dabigatran 1,49-falt og 1,65-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Þegar 180 mg hleðsluskammtur af ticagrelori var gefinn 2 klst. eftir 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi) minnkaði aukning <math>AUC_{\tau,ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> fyrir dabigatran í 1,27-falt og 1,23-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Mælt er með þessari seinkuðu gjöf á hleðsluskammti ticagrelors.</p> <p>Samhliða gjöf 90 mg af ticagrelori tvisvar sinnum á sólarhring (viðhaldsskammtur) og 110 mg af dabigatran etexílati jók aðlagð <math>AUC_{\tau,ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> fyrir dabigatran 1,26-falt og 1,29-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu.</p>
Posakónazól	Posakónazól hemur einnig P-glýkóprótein að einhverju leyti en hefur ekki verið klínískt rannsakað. Gæta skal varúðar þegar dabigatran etexílat er gefið samhliða posakónazóli.
<u>P-glýkóprótein virkjar</u>	
Forðast skal samhliða notkun	
t.d. rifampisín, jóhannesarjurt (St. John's wort, Hypericum perforatum), karbamazepín eða fenytoín	<p>Búast má við að samhliða gjöf minnki þéttni dabigatrans.</p> <p>Lyfjagjöf, á undan notkun dabigatrans, með virkjanum rifampisíni í skammtinum 600 mg einu sinni á sólarhring í 7 sólarhringa minnkaði heildar hámarksgildi dabigatrans og heildarútsetningu um 65,5% og 67%, talið upp í sömu röð. Örvandi áhrifin minnkuðu, sem leiddi til þess að útsetning fyrir dabigatrani var nálægt viðmiðunargildinu 7 sólarhringum eftir að meðferð með rifampisíni var hætt. Frekari aukning á aðgengi sást ekki eftir 7 sólarhringa til viðbótar.</p>
<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 dabigatran etexílati ekki ráðlögð.
<u>P-glýkóprótein hvarfefni</u>	
Dígoxín	Í rannsókn sem gerð var á 24 heilbrigðum einstaklingum sem fengu dabigatran etexílat samhliða dígoxíni komu ekki fram breytingar á dígoxíni og engar mikilvægar breytingar á útsetningu fyrir dabigatrani sást.

#### Segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Engin eða takmörkuð reynsla er af meðferð með eftirfarandi lyfjum samtímis meðferð með dabigatran etexílati sem getur aukið blæðingarhættu: segavarnarlyf eins og óþáttað heparín, heparín með lágan

mólpunga og heparínafleiður (fondaparinux, desirúdin), segaleysandi lyf og vítamín-K hemlar, rivaroxaban eða önnur segavarnarlyf til inntöku (sjá kafla 4.3) og lyf sem hindra samloðun blóðflagna eins og GPIIb/IIIa viðtaka hemlar, tíklópídín, prasugrel, ticagrelor, dextran og súlfínpyrazón (sjá kafla 4.4).

Af upplýsingunum sem fengust úr III. stigs rannsókninni RE-LY (sjá kafla 5.1) kom í ljós að samhliða notkun annarra segavarnarlyfja, til inntöku eða inndælingar, með bæði dabigatran etexílati og warfarini, jók hlutfall meiriháttar blæðinga um það bil 2,5-falt sem aðallega tengist aðstæðum þegar verið er að skipta frá einu segavarnarlyfi í annað (sjá kafla 4.3). Ennfremur sást að samhliða notkun blóðflöguhemjandi lyfjanna, asetýlsalicýlsýru eða klópídógreis með bæði dabigatran etexílati og warfarini um það bil tvöfaldaði hlutfall meiriháttar blæðinga (sjá kafla 4.4).

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

**Tafla 10: 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.
Klópídógrei	Hjá ungum heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum leiddi samhliða gjöf dabigatran etexílat og klópídógreis ekki til frekari lengingar á blæðingartíma háráðablóðs borið saman við klópídógrei einlyfjameðferð. Að auki reyndust $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi fyrir dabigatran og storkuáhrif fyrir tilstilli dabigatrans eða hömlun á samloðun blóðflagna fyrir tilstilli klópídógreis í meginatriðum vera óbreytt þegar samsett meðferð var borin saman við einlyfjameðferð hvors lyfs fyrir sig. Með hleðsluskammti sem nam 300 mg eða 600 mg af klópídógrei jókst $AUC_{\tau,ss}$ við jafnvægi og $C_{max,ss}$ við jafnvægi fyrir dabigatran um u.þ.b. 30-40% (sjá kafla 4.4).
Asetýlsalicýlsýra	Samhliða gjöf asetýlsalicýlsýru og 150 mg dabigatran etexílat tvisvar á sólarhring getur aukið blæðingarhættu frá 12% í 18% með 81 mg asetýlsalicýlsýru og í 24% með 325 mg asetýlsalicýlsýru (sjá kafla 4.4).
Heparín með lágan mólpunga (LMWH)	Samhliða notkun heparíns með lágan mólpunga, eins og enoxaparins, með dabigatran etexílati hefur ekki verið sérstaklega rannsökuð. Eftir að skipt var úr 3 daga meðferð með 40 mg enoxaparin einu sinni á sólarhring undir húð, var útsetning fyrir dabigatrani lítilsháttar minni 24 klst. eftir síðasta skammt af enoxaparini en eftir að dabigatran etexílat var gefið eitt og sér (stakur 220 mg skammtur). Hærrí and-FXa/FIIA virkni sást eftir gjöf dabigatran etexílat með enoxaparin formeðferð miðað við eftir meðferð með dabigatran etexílati eingöngu. Þetta er álitid vera vegna yfirfærsluáhrifa enoxaparins meðferðar og er ekki talið klínískt mikilvægt. Önnur blóðþynningarpróf tengd dabigatrani voru ekki marktækt breytt við formeðferð með enoxaparini.

Aðrar milliverkanir

**Tafla 11: Aðrar milliverkanir**

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

#### Milliverkanir tengdar umbrotaleiðum dabigatran etexílat og dabigatrans

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

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að forðast að verða þungaðar meðan á meðferð með Dabigatran etexilate Medical Valley stendur.

#### Meðganga

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

Dabigatran etexilate Medical Valley ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

#### Brjóstgjöf

Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif dabigatrans á ungbörn á brjósti. Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með Dabigatran etexilate Medical Valley stendur.

#### Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi varðandi notkun hjá mönnum.

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

aukning í tíðni fósturláta við skammta sem höfðu eituráhrif á móður (skammtur sem samsvarar fjórfaldri útsetningu í plasma sjúklinga).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggisupplýsingum

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

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

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

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

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

##### Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

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

#### Tafla 12: Aukaverkanir

	Tíðni
--	-------

Flokkun eftir líffærum/ Staðlað heiti.	Forvörn gegn segum og segareki í bláæðum eftir mjaðmar- og hnéliðskipti	Fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með 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
Daufkyrningafæð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Kyrningaþurrð	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi			
Lyfjaofnæmi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Útbrot	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Kláði	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Bráðafnæmisviðbrögð	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Ofnæmisbjúgur	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Ofsakláði	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi			
Blæðing innan höfuðkúpu	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Æðar			
Margúll	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing frá skurðsári	Sjaldgæfar	-	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Blóðnasir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Blóðhósti	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri			
Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Kviðverkir	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Niðurgangur	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingartruflun	Mjög sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Blæðing frá endaparmi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blæðing frá gyllinæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Sár í meltingarvegi, þ.m.t. sár í vélinda	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Maga- og vélindabólga	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Vélindabakflæði	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Uppköst	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Kyngingartregða	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Lifur og gall			

Óeðlileg lifrarstarfsemi/ Lifrarpróf óeðlileg	Algengar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Alanínamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Aspartatamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Lifrarénsím, hækkuð	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð			
Húðblæðingar	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Hármissir	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur			
Blæðing í lið	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Nýru og þvaggfæri			
Blæðing frá þvagg- 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 útferð	Mjög sjaldgæfar	-	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar			
Blæðing vegna áverka	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Blæðing í skurðsári	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Margúll eftir aðgerð	Sjaldgæfar	-	-
Blæðing eftir aðgerð	Sjaldgæfar	-	
Blóðleysi eftir aðgerð	Mjög sjaldgæfar	-	-
Útferð eftir aðgerð	Sjaldgæfar	-	-
Sáraútferð	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 dabigatran etexílat tengst aukinni hættu á dulduðum eða sýnilegum blæðingum frá hvaða vef eða líffæri sem er. Vísbendingar, einkenni og alvarleiki (þ.m.t. dauðsfall) er breytilegt eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og/eða blóðleysi. Í klínískum rannsóknum sást blæðing frá slímhúð (t.d. frá meltingarfærum, kyn- eða þvaggfærum) oftast meðan á langvarandi dabigatran etexílat meðferð stóð, samanborið við meðferð með K-vítamínhefnum. Til viðbótar við fullnægjandi klínískt eftirlit eru mælingar á gildum blóðrauða og/eða blóðkornaskilum því gagnlegar til að greina dulda blæðingu. Hætta á blæðingum getur aukist hjá ákveðnum sjúklingahópum, t.d. sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og/eða við samhliða meðferð sem hefur áhrif á blæðingarstöðvun eða með öflugum P-gp hefnum (sjá kafla 4.4, Blæðingarhætta). Fylgikvillar blæðinga geta lýst sér sem þróttleysi, fölví, sundl, höfuðverkur eða óútskýrð bólga, mæði og óútskýrt lost.

Tilkynnt hefur verið um þekktar fylgikvillar blæðinga, eins og rýmishelkenni (compartment syndrome) og bráða nýrnabilun vegna ófullnægjandi gegnflæðis ásamt nýrnakvilla tengdum segavarnarlyfjum hjá

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

*Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum*

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

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

	<b>Dabigatran etexílat 150 mg einu sinni á sólarhring N (%)</b>	<b>Dabigatran etexílat 220 mg einu sinni á sólarhring N (%)</b>	<b>Enoxaparín N (%)</b>
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 14 sýnir blæðingartilvik sem skipt er 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 14: Blæðingartilvik í rannsókn á fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi af völdum segareks og segareki í slagæðum hjá sjúklingum með gáttatif**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Kyrningapurrd og daufkyrningafæð

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

### Börn

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

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

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

### Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

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

**Tafla 18: Aukaverkanir**

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

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

### Blæðingarviðbrögð

Í tveimur III. stigs rannsóknum á ábendingunni meðferð við segum og segareki í bláæðum og forvörn gegn endurteknum segum og segareki í bláæðum hjá börnum fengu alls 7 sjúklingar (2,1%) meiriháttar

blæðingartilvik, 5 sjúklingar (1,5%) fengu klínískt mikilvægt blæðingartilvik sem ekki var meiriháttar og 75 sjúklingar (22,9%) fengu minniháttar blæðingartilvik. Tíðni blæðingartilvika var í heildina hærri hjá elsta aldurshópnum (12 til < 18 ára: 28,6%) en hjá yngri aldurshópnum (frá fæðingu til < 2 ára: 23,3%; 2 til < 12 ára: 16,2%). Meiriháttar eða alvarleg blæðing, óháð staðsetningu, getur valdið fötlun, lífshættu og jafnvel dauða.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmtnun**

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

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

Of mikil blóðþynning getur leitt til þess að gera verður hlé á meðferð með dabigatran etexílati. Þar sem dabigatran skilst fyrst og fremst út um nýru verður að viðhalda fullnægjandi þvagmyndun.

Próteinbinding er lítil og skilst því dabigatran út með blóðskilun, en í klínískum rannsóknum er lítil klínísk reynsla fyrir hendi sem sýnir notagildi þeirrar aðgerðar (sjá kafla 5.2).

#### Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga

Ef um fylgikvilla blæðingar er að ræða verður að hætta meðferð með dabigatran etexílati og greina uppruna blæðingarinnar. Metið eftir klínísku ástandi skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem lækni-irinn ákveður, t.d. stöðvun blæðingar með skurðaðgerð eða meðferð til að viðhalda blóðrúmmáli. Þegar þörf er á hröðum viðsnúningi segavarnandi áhrifa dabigatrans hjá fullorðnum sjúklingum er sértækt viðsnúningslyf (idarucizumab), sem hemur lyfhrif dabigatrans, fánlegt. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi idarucizumabs hjá börnum (sjá kafla 4.4).

Hafa má í huga storkuþáttþykknir (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 óreiðanleg eftir gjöf fyrrgreindra storkuþáttþykkna. Gæta skal varúðar við túlkun slíkra prófa. Einnig ætti að íhuga gjöf blóðflögupykkis í tilvikum þar sem blóðflagnafæð er til staðar eða notuð hafa verið langvirk blóðflöguhemjandi lyf. Hverskyns meðferð við einkennum verður að veita samkvæmt mati læknisins.

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

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

#### Verkunarháttur

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

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

#### Lyfhrif

*In vivo* og *ex vivo* dýrarannsóknir hafa sýnt segavarnandi verkun dabigatrans og virkni þess gegn blóðstorknun eftir gjöf dabigatrans í bláæð og dabigatran etexílat til inntöku, í mismunandi 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 endurspeglað styrk dabigatrans og geti verið leiðbeinandi um mat á blæðingarhættu, þ.e.a.s. mælingar sem eru yfir 90. hundraðsmarki af dabigatran lágstyrk og storkupróf svo sem aPTT sem tekið er við lágstyrk (fyrir aPTT mörk sjá kafla 4.4, töflu 6) er talið tengjast aukinni blæðingarhættu.

#### *Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum*

Margfeldismeðaltal hástyrks dabigatrans í jafnvægi í plasma (eftir dag 3), mælt u.þ.b. 2 klst. eftir gjöf 220 mg af dabigatran etexílati, var 70,8 ng/ml, á bilinu 35,2-162 ng/ml (25.-75. hundraðsmark).

Margfeldismeðaltal lágstyrks (trough concentration) dabigatrans mælt við lok skammtabils (þ.e. 24 klst. eftir 220 mg skammt af dabigatran) var að meðaltali 22,0 mg/ml, á bilinu 13,0-35,7 ng/ml (25.-75. hundraðsmark).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Verkun og öryggi

### *Kynþáttur*

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

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

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

Heildartilvik bláæðasegareks (þ.m.t. lungnasegarek, nærlægur og útlægur blóðsegi í djúplægri bláæð, með einkennum eða án, sem sáust við bláæðamyndatöku) og dánartíðni af öðrum orsökum mynduðu aðalendapunkt í báðum rannsóknunum. Heildar meiriháttar bláæðasegarekstilvik (þ.m.t. lungnasegarek og nærlægur blóðsegi í djúplægri bláæð, með einkennum eða án, sem sáust við bláæðamyndatöku) og dánartíðni vegna bláæðasegareks mynduðu aukaendapunkt og er hann talinn hafa meira klínískt gildi. Niðurstöður beggja rannsókna sýndu að segavarnandi verkun 220 mg og 150 mg af dabigatran etexílati var tölfræðilega jafngild verkun enoxaparíns hvað varðar samtals bláæðasegarekstilvik og dánartíðni af öðrum orsökum. Punktmat fyrir tíðni meiriháttar bláæðasegarekstilvika og dánartíðni vegna bláæðasegareks var heldur lakara fyrir 150 mg skammt en fyrir enoxaparín (tafla 19). Betri niðurstöður sáust fyrir 220 mg skammt þar sem punktmat fyrir meiriháttar bláæðasegarekstilvik var heldur betra en fyrir enoxaparín (tafla 19).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga	679	703	694
Fjöldi meiriháttar blæðinga (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

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

Í RE-LY rannsókninni var samtals 18.113 sjúklingum slembiraðað, með meðalaldur 71,5 ár og meðal CHADS<sub>2</sub> 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 meðalhluftall tíma á meðferðarbili (time in therapeutic range [TTR]) (INR 2-3) 64,4% (miðgildi TTR 67%).

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

Töflur 22-24 sýna upplýsingar um lykilniðurstöður hjá heildarþýðinu:

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

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

% á við tíðni tilvika á ári

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

	<b>Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring</b>	<b>Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring</b>	<b>Warfarín</b>
Slembiraðaðir sjúklingar	6.015	6.076	6.022
Heilaslag			
Tíðni (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarín (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 warfarín (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 warfarín (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 warfarín (95% öryggisbil)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-gildi	0,0001	< 0,0001	

% á við tíðni tilvika á ári

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

	<b>Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring</b>	<b>Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring</b>	<b>Warfarín</b>
Slembiraðaðir sjúklingar	6.015	6.076	6.022
Dánartíðni af öllum orsökum			
Tíðni (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)

Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95% öryggisbil)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-gildi	0,1308	0,0517	
Dánartíðni vegna æðasjúkdóma			
Tíðni (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Áhættuhlutfall samanborið við warfarin (95% öryggisbil)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-gildi	0,2081	0,0430	

% á við tíðni tilvika á ári

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

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

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

Endapunktur	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarin	Dabigatran etexílat 150 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarin
Aldur (ár)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ og < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL(ml/min.)		
30 ≤ og < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ og < 80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Varðandi aðalöryggisendapunktinn, meiriháttar blæðingu, skipti aldur máli varðandi meðferðaráhrif. Hlutfallsleg hættu á blæðingu með dabigatran borið saman við warfarin jókst með hækkandi aldri. Hlutfallsleg áhætta var mest hjá sjúklingum ≥ 75 ára. Samhliða notkun blóðflöguhemjandi lyfjanna asetýlsalicýlsýru eða klópídógreis með bæði dabigatran etexílati og warfarini um það bil tvöfaldaði hlutfall meiriháttar blæðinga. Við greiningu á undirhópum kom í ljós að nýrnastarfsemi og CHADS<sub>2</sub> skor hafði ekki mikilvæg áhrif hvað varðar meðferðaráhrif.

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

Endapunktur	Dabigatran etexílat 110 mg tvisvar á sólarhring samanborið við warfarin	Dabigatran etexílat 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/min.)		
30 ≤ og < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ og < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Notkun asetýlsalicýlsýru	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Notkun klópidógreis	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 framhaldsrannsóknin (RELY-ABLE) veitti viðbótar öryggisupplýsingar hjá hópi sjúklinga sem héldu áfram á sama skammti af dabigatran etexílati eins og gefinn var í RE-LY rannsókninni. Sjúklingar voru tækir í RELY-ABLE rannsóknina ef þeir höfðu ekki hætt að fullu á rannsóknaryrjum þegar þeir komu í síðustu RE-LY rannsóknarheimsóknina. Sjúklingar sem voru þátttakendur héldu áfram að fá sama tvíblinda dabigatran etexílat skammtinn sem úthlutað var af handahófi í RE-LY rannsókninni í allt að 43 mánaða eftirfylgni eftir RE-LY (heildareftirfylgni RE-LY + RELY-ABLE tók 4,5 ár). 5.897 sjúklingar tóku þátt í rannsókninni og voru 49% af sjúklingunum sem upphaflega fengu af handahófi dabigatran etexílat í RE-LY og 86% af RELY-ABLE-tækum sjúklingum.

Meðan á 2,5 ára viðbótar meðferðinni stóð í RELY-ABLE með hámarksútsetningu í yfir 6 ár (heildarútsætning í RELY + RELY-ABLE) tókst að staðfesta langtíma öryggisprófil dabigatran etexílat fyrir báðar skammtastærðirnar, 110 mg tvisvar á dag og 150 mg tvisvar á dag. Ekki komu fram neinar nýjar öryggisupplýsingar.

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

*Upplýsingar úr rannsóknum án inngrips (non-interventional)*

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

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

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

### *Sjúklingar sem gengust undir kransæðavíkkun með stoðneti*

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

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

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

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

Verkun og öryggi var rannsakað í tveimur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum rannsóknum með samhliða 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 dabigatrani var 174,0 dagar án eftirlits með blóðstorknun. Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á meðferð með warfaríni var miðgildi tíma innan meðferðarbils (INR 2,0 til 3,0) 60,6%.

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

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

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

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

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

Tilgangurinn með RE-MEDY rannsókninni var að bera öryggi og verkun dabigatran etexílat til inntöku (150 mg tvisvar sinnum á sólarhring) saman við warfarín (mark INR 2,0-3,0) í langtímameðferð og til að fyrirbyggja endurtekna segamyndun í djúplægum bláæðum með einkennum og/eða lungnasegarek. Alls var 2.866 sjúklingum slembiraðað og 2.856 sjúklingar fengu meðferð.

Meðferðartími með dabigatran etexílati var á bilinu frá 6 til 36 mánuðir (miðgildi 534,0 dagar). Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á warfarín var miðgildi tíma á meðferðarbili (INR 2,0-3,0) 64,9%.

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

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

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

Dauðsföll af hvaða orsök sem er	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% öryggisbil	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Tilgangur RE-SONATE rannsóknarinnar var að meta yfirburði dabigatran etexílat 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% byggt á áhættuhlutfalli) á meðferðartímabilinu ( $p < 0,0001$ ). Allar auka- og næmisgreiningar á aðalendapunktinum og allir aukaendapunktur sýndu yfirburði dabigatran etexílat yfir lyfleysu. Rannsóknin fól í sér áhorfseftirfylgnirannsókn í 12 mánuði eftir að meðferð var lokið. Eftir að meðferð með rannsóknarlyfinu var hætt héldust áhrifin fram að lokum eftirfylgnitímabilsins, sem benti til þess að upphafleg áhrif á meðferð með dabigatran etexílati væru viðvarandi. Engin afturkastsáhrif komu í ljós. Í lok eftirfylgnitímabilsins var tíðni bláæðasegarekstilvika hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dabigatran etexílati 6,9% samanborið við 10,7% í lyfleysuhópnum (áhættuhlutfall 0,61 (95% öryggisbil 0,42; 0,88),  $p=0,0082$ ).

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

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

95% öryggisbil	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Dauðsföll tengd bláæðasegareki	0 (0)	0 (0)
95% öryggisbil	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Dauðsföll af óþekktum orsökum	0 (0)	2 (0,3%)
95% öryggisbil	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Dauðsföll af hvaða orsök sem er	0 (0)	2 (0,3%)
95% öryggisbil	0,00; 0,54	0,04; 1,09

*Klínískar rannsóknir á fyrirbyggjandi meðferð gegn segareki hjá sjúklingum með gervihjartalokur*

Í II. stigs rannsókn var skoðuð notkun dabigatran etexílat og warfaríns hjá alls 252 sjúklingum sem höfðu nýlega fengið gervihjartaloku (þ.e. í sömu sjúkrahúslegu) og hjá sjúklingum sem höfðu fengið gervihjartaloku fyrir meira en þremur mánuðum. Fleiri tilvik segareks (aðallega 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 gollurhúsi, einkum hjá sjúklingum sem byrjuðu fljótt (þ.e. á 3. degi) eftir hjartalokuskriptin á meðferð með dabigatran etexílati (sjá kafla 4.3).

Börn

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

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

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

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

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

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

Af slembiröðuðu sjúklingunum 267 uppfyllti 81 sjúklingur (45,8%) í dabigatran etexílat hópnum og 38 sjúklingar (42,2%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð skilyrðin fyrir samsettan aðalendapunkt (voru fullkomlega lausir við segamyndun, höfðu ekki fengið endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum eða látist vegna tilvika sem tengdust segum og segareki í bláæðum). Samsvarandi hlutfallslegur munur sýndi fram á að meðferð með dabigatran etexílati var jafngild (non-inferiority) hefðbundinni meðferð. Almenn komu samkvæmar niðurstöður einnig fram hjá undirhópum: enginn marktækur munur var á áhrifum meðferðarinnar hjá undirhópum sem flokkaðir voru eftir aldri, kyni, landsvæði og tilvist tiltekinnna áhættuþátta. Í aldursflokkum þremur var hlutfall sjúklinga sem náðu aðalendapunkti verkunar í hópnum sem fengu meðferð með dabigatran etexílati og hefðbundna meðferð, talið upp í sömu röð, 13/22 (59,1%) og 7/13 (53,8%) hjá sjúklingum frá fæðingu til < 2 ára, 21/43 (48,8%) og 12/21 (57,1%) hjá sjúklingum á aldrinum 2 til < 12 ára og 47/112 (42,0%) og 19/56 (33,9%) hjá sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára.

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

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

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

## 5.2 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 esterashvataðs vatnsrofs yfir í virkan þátt dabigatrans er meginumbrotsleiðin. Nýting (absolute bioavailability) dabigatrans eftir inntöku Dabigatran etexilate Medical Valley var u.þ.b. 6,5%.

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

### Frásög

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

Matur hefur ekki áhrif á aðgengi dabigatran etexílat en seinkar hámarksplasmabéttni um 2 klukkustundir.  $C_{max}$  og AUC voru skammtaháð.

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

### Dreifing

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

### Umbrot

Umbrot og útskilnaður dabigatrans voru rannsökuð eftir gjöf staks geislamerkt 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 acýlglykúróníð. Fjórir stöðuisómerar, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acýlglykúróníð fyrirfinnast, hver þeirra er innan við 10% af heildarmagni dabigatrans í plasma. Örlítið af öðrum umbrotsefnum voru aðeins greinanleg með mjög næmum greiningaraðferðum. Dabigatran útskilst aðallega á óbreyttu formi í þvagi, á hraða sem er u.þ.b. 100 ml/mín. sem samsvarar hraða gauklasíunar.

### Brotthvarf

Plasmabéttni dabigatrans minnkar samkvæmt tveggja fasa ferli með lokahelmingunartíma að meðaltali 11 klst. hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum. Eftir endurtekna skammta sást 12-14 klst.

lokahelmingunartími. Helmingunartíminn var óháður skammti. Helmingunartími er lengdur ef nýrnastarfsemi er skert eins og sést í töflu 30.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

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

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

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

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

Að auki var útsetning fyrir dabigatrani (við lág- og hágildi) metin í framsýnni, opinni, slembiraðaðri rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokum, sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi (skilgreint sem kreatínínúthreinsun [CrCl] 15-30 ml/mín.) og fengu 75 mg af dabigatran etexílati tvisvar á sólarhring. Þessi meðferðaráætlun leiddi til þess að margfeldismeðaltal lágstyrks dabigatrans var 155 ng/ml (gCV sem nam 76,9%) samkvæmt mælingu rétt fyrir gjöf næsta skammts og margfeldismeðaltal hástyrks var 202 ng/ml (gCV sem nam 70,6%) samkvæmt mælingu tveimur klst. eftir gjöf síðasta skammts.

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

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

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

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

### *Aldraðir sjúklingar*

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

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

### *Skert lifrarstarfsemi*

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

### *Líkamsþyngd*

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

### *Kyn*

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

### *Kynþáttur*

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

### *Börn*

Gjöf dabigatran etexílat til inntöku samkvæmt reikniritinu fyrir skömmtun samkvæmt aðferðarlýsingu leiddi til útsetningar sem var innan þeirra marka sem kom fram hjá fullorðnum með djúpbláæðastorku /

lungnarek. Byggt á samsettri greiningu á upplýsingum um lyfjahvörf úr rannsóknunum DIVERSITY og 1160.108 reyndist margfeldis meðal fyrir lággildi útsetningar vera 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml og 99,1 ng/ml hjá 0 til < 2 ára, 2 til < 12 ára og 12 til < 18 ára hjá börnum með sega og segarek í bláæðum, talið upp í sömu röð.

### *Milliverkanir á lyfjahvörf*

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

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

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

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Tartarsýra

Hýprómellósi

Hýdroxýprópýlsellulósi

Talkúm

#### Skel hylkis

Indígótín (E132)  
Karragenan  
Kalíumklóríð  
Títantvíoxíð (E171)  
Hýprómellósi

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

2 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

### Ál með himnu úr þurrkefni – Ál (OPA/ál/PE // PE/Ál/LDPE)

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### Ál – Ál (oPA/ál/PVC // Álþynna)

Geymið við lægri hita en 30 °C.

### Hvít HDPE glas

Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

- Þynnur samsettar úr áli með himnu úr þurrkefni – Ál (OPA/ál/PE // PE/Ál/LDPE) og Ál-Ál (oPA/ál/PVC // Álþynna) innihalda:  
10, 10x1 (stakskammtaþynna), 30, 30x1 (stakskammtaþynna), 60, 60x1 (stakskammtaþynna), 100 eða 180 hörð hylki
- Hvít HDPE glas með kísilgel þurrkefni í lokinu (PP).  
60 eða 100 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 - Höllviken  
Svíþjóð

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/24/166/02

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. nóvember 2024.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

12. mars 2026.

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