

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Dabigatran etexilate Medical Valley 75 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Dabigatran etexilate Medical Valley 75 mg hart hylki: Hylki af stærð 2 um það bil 18 mm, með hvítu ógegnsæju loki og hvítum 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.

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 gleypt 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 fánlegir 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

	Meðferð hafin á aðgerðardegi, 1-4 klst. eftir lok aðgerðar	Viðhaldsskammtur gefinn frá fyrsta degi eftir aðgerð	Lengd gjafar viðhaldsskammts
Sjúklingar eftir valfrjáls hnéliðskipti	eitt 110 mg hylki af dabigatran etexílati	220 mg af dabigatran etexílati, tekin sem tvö 110 mg hylki einu sinni á sólarhring	10 dagar
Sjúklingar eftir valfrjáls mjaðmarliðskipti			28-35 dagar
Ráðlögð skammtaminnkun			
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 aldurshópi:

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

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

Gleymdur skammtur

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

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

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

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

Skipt um meðferð

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

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

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

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

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

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

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

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 2. Taflan sýnir staka skammta sem á að gefa tvisvar á dag. Skammtinn skal aðlaga eftir þyngd og aldri þegar líður á meðferðina.

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

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

Stakir skammtar sem krefjast samsetninga með fleiri en einu hylki:

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

Mat á nýrnastarfsemi áður og meðan á meðferð stendur

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

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

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

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

Notkunartími

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

Gleymdur skammtur

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

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

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

Skipt um meðferð

Úr dabigatran etexílat meðferð í segavarnarlyf til inndælingar:

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

Úr meðferð með segavarnarlyfi til inndælingar í dabigatran etexílat meðferð:

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

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

Sjúklingar skulu byrja notkun K-vítamínhemla 3 dögum áður en hætt er að nota dabigatran etexílat. Vegna þess að dabigatran etexílat getur haft áhrif á INR (international normalized ratio) mun INR endurspegla 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 hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) hjá fullorðnum sjúklingum
- eGFR < 50 ml/mín./1,73 m² hjá börnum
- Virk blæðing af klínískri þýðingu.
- Sár eða sjúkdómsástand, ef það er talið verulegur áhættuþáttur fyrir meiriháttar blæðingu. Þetta getur falið í sér núverandi eða nýlega sáramyndun í meltingarvegi, illkynja æxli með mikla blæðingarhættu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega skurðaðgerð á heila, mænu eða augum, nýlega blæðingu innan höfuðkúpu, þekkta æðahnúta í vélinda eða grun um þá, æðamissmíð, æðagúlpa eða meiri háttar afbrigðileika æða í mænu eða heila.
- Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. óþáttuðu heparíni (UFH), heparíni með lágan mólþunga (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparínafleiðum (fondaparinux o.s.frv.), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarin, rivaroxaban, apixaban o.s.frv.) nema undir sérstökum kringumstæðum. Þær eru þegar verið er að skipta um segavarnarlyfjameðferð (sjá kafla 4.2), þegar óþátt heparín er gefið í skömmtum sem eru nauðsynlegir til að viðhalda opnum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar óþátt heparín er gefið við brennsluáðgerð með hjartaþræðingu (catheter ablation) vegna gáttatífs (sjá kafla 4.5)
- Skert lifrarstarfsemi eða lifrarsjúkdómur sem er líklegt að hafi áhrif á lifun.
- Samhliða altæk (systemic) meðferð með eftirfarandi öflugum P-gp hemlum: ketókónazóli, cyklosporini, itrakónazóli, dronedaroni og föstum samsettum skammti af glecaprevíri/pibrentasvíri (sjá kafla 4.5)
- Gervihjartalokur sem krefjast segavarnarmeðferðar (sjá kafla 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

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

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

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

Áhættuþættir

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

Tafla 3: Þættir sem geta aukið blæðingarhættu.

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

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

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

Varúðarreglur og viðbrögð við blæðingarhættu

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

Mat á ávinningi og áhættu

Ef fram koma sár, sjúkdómsástand, aðgerðir og/eða lyfjameðferð (eins og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), blóðflöguhemjandi lyf, SSRI og SNRI lyf, sjá kafla 4.5) sem marktækt eykur hættuna á

meiriháttar blæðingu þarf vandlega að meta ávinning á móti áhættu. Einungis á að gefa dabigatran etexílat ef ávinningurinn er meiri en blæðingarhættan.

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

Nákvæmt klínískt eftirlit

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

Meðferð með dabigatran etexílati hætt

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

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

Notkun prótónpumpuhemla

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

Niðurstöður storkumælinga

Þrátt fyrir að almennt þurfi ekki að hafa reglulegt eftirlit með blóðþynningu af völdum lyfsins, getur mæling á blóðþynningu tengdri dabigatrani reynst hjálpleg til að greina of mikla útsetningu fyrir dabigatrani þegar viðbótaráhættuþættir eru til staðar. Þynntur trombíntími (diluted Thrombin Time (dTT)), ecarin storkutími (ecarin clotting time (ECT)) og virkjaður tromboplastíntími (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 4 sýnir tiltekin mörk í niðurstöðum storkuprófa við lággildi hjá fullorðnum sjúklingum sem geta tengst aukinni blæðingarhættu. Þessi mörk eru ekki þekkt hjá börnum (sjá kafla 5.1).

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

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

INR	Á ekki að nota
-----	----------------

Notkun fibrínleysandi lyfja í meðferð við bráðu heillaslagi vegna blóðþurrðar

Íhuga má notkun fibrínleysandi lyfja í meðferð við bráðu heillaslagi 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.

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 fjarlægt dabigatran.

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

Meðalbráðar skurðaðgerðir/inn grip

Stöðva skal tímabundið inntöku dabigatran etexílat. Skurðaðgerð/inn 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 5 er samantekt á reglum varðandi stöðvun meðferðar fyrir ífarandi aðgerðir eða skurðaðgerðir hjá fullorðnum sjúklingum.

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

Nýrnastarfsemi (CrCL)	Áætlaður helmingunartími	Stöðva skal meðferð með dabigatran etexílati fyrir valfrjálssar skurðaðgerðir
-----------------------	--------------------------	---

í ml/mín.)	(klst.)	Mikil blæðingarhætta eða meiriháttar skurðaðgerð	Venjuleg hætta
≥ 80	~ 13	2 sólarhringum áður	24 klst. áður
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 sólarhringum áður	1-2 sólarhringum áður
≥ 30-< 50	~ 18	4 sólarhringum áður	2-3 sólarhringum áður (> 48 klst.)

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

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

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

Mænudeyfing/utanbastsdeyfing/mænustunga

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

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

Tímabil eftir aðgerð

Hefja skal meðferð með dabigatran etexílati á ný eins fljótt og auðið er eftir ífarandi aðgerð eða 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 3), á að meðhöndla með varúð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

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

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

Aðgerð við mjaðmarbrot

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Milliverkun við P-glýkóprótein virkja

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

Sjúklingar með andfosfólípíð heilkenni

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

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

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

Börn

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir milli flutningskerfa

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

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

Tafla 7: Milliverkanir milli flutningskerfa

<u>P-gp hemlar</u>	
<i>Samhliða notkun er frábending (sjá kafla 4.3)</i>	
Ketókónazól	Ketókónazól hækkaði heildar dabigatran $AUC_{0-\infty}$ gildi 2,38-falt og C_{max} gildi 2,35-falt eftir stakan 400 mg skammt til inntöku og 2,53-falt og 2,49-falt eftir endurtekna skammta af 400 mg ketókónazóli til inntöku einu sinni á sólarhring.

Dronedaron	Þegar dabigatran etexílat og dronedaron voru gefin á sama tíma jukust $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} gildi dabigatrans í heild u.þ.b. 2,4-falt og 2,3-falt, talið upp í sömu röð, eftir endurtekna 400 mg skammta af dronedaroni tvisvar á sólarhring og u.þ.b. 2,1-falt og 1,9-falt, talið upp í sömu röð, eftir stakan 400 mg skammt.
Itrakónazól, cyklosporin	Samkvæmt <i>in vitro</i> niðurstöðum má búast við svipuðum áhrifum og með ketókónazóli.
Glecaprevír/pibrentasvír	Sýnt hefur verið fram á að samhliða notkun á dabigatran etexílati og föstum samsettum skammti af P-gp hemlunum glecaprevíri/pibrentasvíri eykur útsetningu fyrir dabigatran og getur aukið hættu á blæðingu.
<i>Samhliða notkun ekki ráðlögð</i>	
Takrolímús	<i>In vitro</i> hefur verið sýnt fram á að takrolímús hefur svipuð hömlunaráhrif á P-glýkóprótein og koma fram hjá itrakónazóli og cyklosporini. Dabigatran etexílat hefur ekki verið klínískt rannsakað með takrolímús. Hins vegar benda takmörkuð klínísk gögn varðandi annað P-glýkóprótein hvarfefni (everólímús) til þess að hömlun takrolímús á P-glýkóprótein sé minni en sést hjá öflugum P-glýkóprótein hemlum.
<i>Gæta skal varúðar við samhliða notkun (sjá kafla 4.2 og 4.4)</i>	
Verapamíl	Þegar dabigatran etexílat (150 mg) var gefið með verapamíli til inntöku, hækkaði C_{max} og AUC fyrir dabigatran en umfang breytingarinnar er mismunandi eftir tímasetningu lyfjagjafar og lyfjaformi verapamíls (sjá kafla 4.2 og 4.4). Mesta hækkun dabigatran útsetningar sást við fyrsta skammt af verapamíli í lyfjaformi með hraða losun (immediate release) sem var gefið einni klst. fyrir inntöku dabigatran etexílat (hækkun á C_{max} u.þ.b. 2,8-föld og AUC u.þ.b. 2,5-föld). Áhrifin voru stigminnkandi við gjöf lyfjaforms með lengdan losunarhraða (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,9-föld og AUC u.þ.b. 1,7-föld) eða við gjöf endurtekinna skammta af verapamíli (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,6-föld og AUC u.þ.b. 1,5-föld). Engar mikilvægar milliverkanir sást þegar verapamíl var gefið 2 klst. eftir dabigatran etexílat (hækkun á C_{max} u.þ.b. 1,1-föld og AUC u.þ.b. 1,2-föld). Skýringin á þessu er sú að frásogi dabigatrans er lokið eftir 2 klst.
Amíódarón	Þegar dabigatran etexílat var gefið samhliða stökum 600 mg skammti til inntöku af amíódaróni voru umfang og hraði frásogs amíódaróns og meginumbrotsefnis þess, DEA, nánast óbreytt. AUC og C_{max} dabigatran etexílat jukust u.þ.b. 1,6-falt og 1,5-falt, talið upp í sömu röð. Vegna langs helmingunartíma amíódaróns gæti möguleikinn á milliverkun verið til staðar nokkrum vikum eftir að töku amíódaróns er hætt (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Kínidín	Kínidín var gefið í skammtinum 200 mg á 2 klst. fresti að heildarskammti sem nam 1.000 mg. Dabigatran etexílat var gefið tvisvar á sólarhring í 3 daga samfelld, á þriðja deginum annaðhvort með eða án kínidíns. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, við jafnvægi og $C_{max,ss}$, við jafnvægi hækkuðu að meðaltali 1,53-falt og 1,56-falt, talið upp í sömu röð, við samhliða notkun kínidíns (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Klarítrómýsín	Þegar klarítrómýsín (500 mg tvisvar á sólarhring) var gefið ásamt dabigatran etexílati heilbrigðum sjálfboðaliðum sást hækkun á AUC sem var u.þ.b. 1,19-föld og C_{max} u.þ.b. 1,15-föld.
Ticagrelor	Þegar stakur skammtur af 75 mg dabigatran etexílati var gefinn samtímis 180 mg hleðsluskammti af ticagrelori, jókst AUC 1,73-falt og C_{max} 1,95-falt, talið upp í sömu röð, fyrir dabigatran. Eftir endurtekna skammta af ticagrelori 90 mg tvisvar á sólarhring jókst útsetning fyrir dabigatrani, C_{max} 1,56-falt og AUC 1,46-falt, talið upp í sömu röð. Samhliða gjöf 180 mg hleðsluskammts af ticagrelori og 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi) jók AUC_{τ,ss} og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran 1,49-falt og 1,65-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Þegar 180 mg hleðsluskammtur af ticagrelori var gefinn 2 klst. eftir 110 mg af dabigatran etexílati (við jafnvægi) minnkaði aukning AUC_{τ,ss} og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran í 1,27-falt og 1,23-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu. Mælt er með þessari seinkuðu gjöf á hleðsluskammti ticagrelors. Samhliða gjöf 90 mg af ticagrelori tvisvar sinnum á sólarhring (viðhaldsskammtur) og 110 mg af dabigatran etexílati jók aðlagð AUC_{τ,ss} og $C_{max,ss}$ fyrir dabigatran 1,26-falt og 1,29-falt, talið upp í sömu röð, samanborið við dabigatran etexílat eingöngu.
Posakónazól	Posakónazól hemur einnig P-glýkóprótein að einhverju leyti en hefur ekki verið klínískt rannsakað. Gæta skal varúðar þegar dabigatran etexílat er gefið samhliða posakónazóli.
<u>P-glýkóprótein virkjar</u>	
<i>Forðast skal samhliða notkun</i>	
t.d. rifampísín, jóhannesarjurt (St. John's wort, Hypericum perforatum), karbamazepín eða fenytoín	Búast má við að samhliða gjöf minnki þéttni dabigatrans. Lyfjagjöf, á undan notkun dabigatrans, með virkjanum rifampísíni 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 rifampísíni var hætt. Frekari aukning á aðgengi sást ekki eftir 7 sólarhringa til viðbótar.
<u>Próteasahemlar eins og ritonavír</u>	
<i>Samhliða notkun ekki ráðlögð</i>	
t.d. ritonavír og samsetning þess með öðrum próteasahemlum	Hafa áhrif á P-glýkóprótein (annaðhvort sem hemlar eða virkjar). Þeir hafa ekki verið rannsakaðir og er því samhliða notkun þeirra með dabigatran etexílati ekki ráðlögð.
<u>P-glýkóprótein hvarfefni</u>	
Dígoxín	Í rannsókn sem gerð var á 24 heilbrigðum einstaklingum sem fengu dabigatran etexílat samhliða dígoxíni komu ekki fram breytingar á dígoxíni og engar mikilvægar breytingar á útsetningu fyrir dabigatrani sást.

Segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflagna

Engin eða takmörkuð reynsla er af meðferð með eftirfarandi lyfjum samtímis meðferð með dabigatran etexílati sem getur aukið blæðingarhættu: segavarnarlyf eins og óþáttað heparín, heparín með lágan mólþunga og heparínafleiður (fondaparinux, desirúdín), 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 súlfínprýrazón (sjá kafla 4.4).

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

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

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

Aðrar milliverkanir

Tafla 9: Aðrar milliverkanir

Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar (SSRI) eða sérhæfðir serótónín norepinefrín endurupptöku hemlar (SNRI)

SSRI og SNRI lyf	SSRI og SNRI lyf juku blæðingarhættu hjá öllum meðferðarhópunum í III. stigs klínískri rannsókn þar sem dagibatran var borið saman við warfarin í fyrirbyggjandi meðferð gegn heilaslagi hjá sjúklingum með gáttatif (RE-LY).
<i>Lyf sem hafa áhrif á sýrustig í maga</i>	
Pantóprazól	Þegar dabigatran etexílat var gefið samhliða pantóprazóli lækkaði AUC gildi dabigatrans um u.þ.b. 30%. Pantóprazól og aðrir prótónpumpuhemlar voru gefnir samhliða dabigatran etexílati í klínískum rannsóknum og virtist samhliða gjöf prótónpumpuhemla ekki minnka verkun dabigatran etexílags.
Ranitidín	Þegar ranitidín var gefið samhliða dabigatran etexílati hafði það engin klínískt marktæk áhrif á frásog dabigatrans.

Milliverkanir tengdar umbrotaleiðum dabigatran etexílags 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 eitúraðhrif á móður (skammtur sem samsvarar fjórfaldri útsetningu í plasma sjúklinga).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

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

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

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

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

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

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

Tafla 10: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum/Staðlað heiti	Tíðni
Blóð og eitlar	
Minnkaður blóðrauði	Algengar
Blóðleysi	Sjaldgæfar
Lækkuð blóðkornaskil	Sjaldgæfar
Blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar
Daufkyrningafæð	Tíðni ekki þekkt
Kyrningaburrð	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	
Lyfjaofnæmi	Sjaldgæfar
Bráðafnæmisviðbrögð	Mjög sjaldgæfar
Ofnæmisbjúgur	Mjög sjaldgæfar
Ofsakláði	Mjög sjaldgæfar
Útbrot	Mjög sjaldgæfar
Kláði	Mjög sjaldgæfar
Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	
Blæðing innan höfuðkúpu	Mjög sjaldgæfar
Æðar	
Margúll	Sjaldgæfar
Blæðing frá skurðsári	Sjaldgæfar

Blæðing	Mjög sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Blóðnasir	Sjaldgæfar
Blóðhósti	Mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	
Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar
Blæðing frá endaparmi	Sjaldgæfar
Blæðing frá gyllinæð	Sjaldgæfar
Niðurgangur	Sjaldgæfar
Ógleði	Sjaldgæfar
Uppköst	Sjaldgæfar
Sár í meltingarvegi, þ.m.t. sár í vélinda	Mjög sjaldgæfar
Maga- og vélindabólga	Mjög sjaldgæfar
Vélindabakflæði	Mjög sjaldgæfar
Kviðverkir	Mjög sjaldgæfar
Meltingartruflun	Mjög sjaldgæfar
Kyngingartregða	Mjög sjaldgæfar
Lifur og gall	
Óeðlileg lifrarstarfsemi/ Lifrarpróf óeðlileg	Algengar
Alanínamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Aspartatamínótransferasi hækkaður	Sjaldgæfar
Lifrarensím, hækkuð	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	
Húðblæðingar	Sjaldgæfar
Hármissir	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	
Blæðing í lið	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri	
Blæðing frá þvag- og kynfærum, þ.m.t. blóð í þvagi	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Blæðing á stungustað	Mjög sjaldgæfar
Blæðing við æðalegg	Mjög sjaldgæfar
Blóðug útferð	Mjög sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Blæðing vegna áverka	Sjaldgæfar
Margúll eftir aðgerð	Sjaldgæfar
Blæðing eftir aðgerð	Sjaldgæfar
Útferð eftir aðgerð	Sjaldgæfar
Sáraútferð	Sjaldgæfar
Blæðing í skurðsári	Mjög sjaldgæfar
Blóðleysi eftir aðgerð	Mjög sjaldgæfar
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	
Útferð úr sári	Mjög sjaldgæfar
Útferð eftir aðgerð	Mjög sjaldgæfar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blæðingarviðbrögð

Vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar getur notkun dabigatran etexílat tengst aukinni hættu á duldum eða sýnilegum blæðingum frá hvaða vef eða líffæri sem er. Vísbindingar, einkenni og alvarleiki (þ.m.t. dauðsfall) er breytilegt eftir staðsetningu og umfangi blæðingar og/eða blóðleysi. Í klínískum rannsóknum sást blæðing frá slímhúð (t.d. frá meltingarfærum, kyn- eða þvagfærum) oftast meðan á langvarandi dabigatran etexílat meðferð stóð, samanborið við meðferð með K-vítamínhefjum. 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 hefjum (sjá kafla 4.4, Blæðingarhætta). Fylgikvillar blæðinga geta lýst sér sem þróttleysi, fölvi, sundl, höfuðverkur eða óútskýrð bólga, mæði og óútskýrt lost.

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

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

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

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

Kyrningaþurrð og daufkyrningafæð

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

Börn

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

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

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

Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

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

Tafla 12: Aukaverkanir

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

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

Blæðingarviðbrögð

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, 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 trombíními) eða endurteknar mælingar á dTT geta spáð

fyrir um hvenær ákveðnum dabigatran gildum verði náð (sjá kafla 5.1), einnig þegar gripið hefur verið til viðbótaraðgerða t.d. skilunar.

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

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

Viðbrögð við fylgikvillum blæðinga

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

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

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Dabigatran etexílat er lítil sameind sem er forlyf og hefur enga lyfjafræðilega verkun. Eftir inntöku frásogast dabigatran etexílat hratt og 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 fíbrínógens í fíbrín í storkuferlinu, kemur hömlun þess í veg fyrir segamyndun. Dabigatran hamlar fríu trombíni, fíbrínbundnu trombíni og trombín-örvaðri blóðflagnakekkjun.

Lyfhrif

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

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

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

ECT getur gefið beina mælingu á virkni beinna trombínhemla.

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

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

Fyrsta stigs forvörn gegn segum og segareki í bláæðum í bæklunarskurðaðgerðum

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

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

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

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

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

Verkun og öryggi

Kynþáttur

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

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

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

Heildartilvik bláæðasegareks (þ.m.t. lungnasegarek, nærlægur og útlægur blóðsegi í djúplægri bláæð, með einkennum eða án, sem sáust við bláæðamyndatöku) og dánartíðni af öðrum orsökum mynduðu aðalendapunkt í báðum rannsóknunum. Heildar meiriháttar bláæðasegarekstilvik (þ.m.t. lungnasegarek og nærlægur blóðsegi í djúplægri bláæð, með einkennum eða án, sem sáust við bláæðamyndatöku) og dánartíðni vegna bláæðasegareks mynduðu aukaendapunkt og er hann talinn hafa meira klínískt gildi. Niðurstöður beggja rannsókna sýndu að segavarnandi verkun 220 mg og 150 mg af dabigatran etexílati var tölfraðilega jafngild verkun enoxaparíns hvað varðar samtals bláæðasegarekstilvik og dánartíðni af öðrum orsökum. Punktmat fyrir tíðni meiriháttar bláæðasegarekstilvika og dánartíðni vegna bláæðasegareks var heldur lakara fyrir 150 mg skammt en fyrir enoxaparín (tafla 13). Betri niðurstöður sáust fyrir 220 mg skammt þar sem punktmat fyrir meiriháttar bláæðasegarekstilvik var heldur betra en fyrir enoxaparín (tafla 13).

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

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

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

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

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

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

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

Rannsókn	Dabigatran etexílat 220 mg	Dabigatran etexílat 150 mg	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (mjöðm)			

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

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

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

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

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

Klínískar rannsóknir á fyrirbyggjandi meðferð gegn segareki hjá sjúklingum með gervihjartalokur

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

Börn

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

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

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

DIVERSITY rannsóknin var gerð til að sýna fram á verkun og öryggi dabigatran etexílat samandið við hefðbundna meðferð (standard of care, SOC) við segum og segareki í bláæðum hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Rannsóknin var hönnuð sem opin, slembiröðuð rannsókn með samhliða hópum til að meta jafngildi (non-inferiority). Sjúklingunum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort samsetningu af dabigatran etexílati sem hentaði hverjum aldurshópi (hylki, húðað kygni eða mixtúru, lausn) (skammtar aðlagðar 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. Almennu komu samkvæmar niðurstöður einnig fram hjá undirhópum: enginn marktækur munur var á áhrifum meðferðarinnar hjá undirhópum sem flokkaðir voru eftir aldri, kyni, landsvæði og tilvist tiltekinna áhættuþátta. Í aldursflokkum þremur var hlutfall sjúklinga sem náðu aðalendapunkti verkunar í hópnum sem fengu meðferð með dabigatran etexílati og hefðbundna meðferð, talið upp í sömu röð, 13/22 (59,1%) og 7/13 (53,8%) hjá sjúklingum frá fæðingu til < 2 ára, 21/43 (48,8%) og 12/21 (57,1%) hjá sjúklingum á aldrinum 2 til < 12 ára og 47/112 (42,0%) og 19/56 (33,9%) hjá sjúklingum á aldrinum 12 til < 18 ára.

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

Opin, einarma, fjölsetra, III. stigs framskyggn þýðisrannsókn á öryggi (1160.108) var framkvæmd til að meta öryggi dabigatran etexílat til að koma í veg fyrir endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum hjá börnum frá fæðingu fram að 18 ára aldri. Sjúklingar sem þörfuðust frekari blóðþýpningar vegna tilvistar klínísks áhættuþáttar eftir að hafa lokið upphafsmeðferð vegna staðfests bláæðasegareks (í að minnsta kosti 3 mánuði) eða eftir að hafa lokið DIVERSITY rannsókninni, máttu taka þátt í rannsókninni. Hæfir sjúklingar fengu skammta af dabigatran etexílat samsetningu sem hentaði hverjum aldurshópi og var aðlöguð að aldri og þyngd (hylki, húðað kyrni eða mixtúru, lausn), þar til klíníski áhættuþátturinn gekk til baka eða í að hámarki 12 mánuði. Aðalendapunktur rannsóknarinnar voru endurkoma sega og segareks í bláæðum, meiriháttar og minniháttar blæðingartilvik og dánartíðni (í heildina og tengd tilvikum segamyndunar eða segareks) eftir 6 og 12 mánuði. Tilvikin voru metin af sjálfstæðri blindaðri dómnefnd. Alls tóku 214 sjúklingar þátt í rannsókninni; þeirra á meðal voru 162 sjúklingar í aldurshópi 1 (á aldrinum frá 12 ára til yngri en 18 ára), 43 sjúklingar í aldurshópi 2 (á aldrinum frá 2 ára til yngri en 12 ára) og 9 sjúklingar í aldurshópi 3 (frá fæðingu fram að 2 ára aldri). Á meðferðartímabilinu fengu 3 sjúklingar (1,4%) staðfest endurtekin tilvik um sega og segarek í bláæðum á fyrstu 12 mánuðunum eftir upphaf meðferðar. Tilkynnt var um staðfest blæðingartilvik á meðferðartímabilinu hjá 48 sjúklingum (22,5%) á fyrstu 12 mánuðunum. Flest blæðingartilvikin voru minniháttar. Hjá 3 sjúklingum (1,4%) varð staðfest meiriháttar blæðingartilvik á fyrstu 12 mánuðunum. Hjá 3 sjúklingum (1,4%) var tilkynnt um staðfesta klínískt mikilvæga blæðingu sem ekki var meiriháttar á fyrstu 12 mánuðunum. Engin dauðsföll áttu sér stað á meðferðartímabilinu. Á meðferðartímabilinu fengu 3 sjúklingar (1,4%) blássegafótamein (post-thrombotic syndrome, PTS) eða versnun blássegafótameins á fyrstu 12 mánuðunum.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku umbrotnar dabigatran etexílat hratt og að fullu yfir í dabigatran, sem er virka formið í plasma. Klofnun forlyfsins dabigatran etexílat fyrir tilstilli esterasahvataðs vatnsrofs yfir í virkan þátt dabigatrans er meginumbrotsleiðin. Nýting (absolute bioavailability) dabigatrans eftir inntöku dabigatran etexílat var u.þ.b. 6,5%. Eftir að dabigatran etexílat er gefið heilbrigðum sjálfbóðaliðum til inntöku, einkennast lyfjahvörf dabigatrans í plasma af hraðri aukningu á plasmabéttni og C_{max} næst 0,5 til 2,0 klukkustundum eftir gjöf.

Frásog

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

Matur hefur ekki áhrif á aðgengi dabigatran 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 etexíls (sjá kafla 4.2).

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

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

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

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

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

> 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
> 50- ≤ 80	15,3 (42,7%;11,7-34,1)
> 30- ≤ 50	18,4 (18,5%;13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

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

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

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

Aldraðir sjúklingar

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Líkamsþyngd

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

Kyn

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

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

Milliverkanir á lyfjahvörf

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Áhrif á frjósemi kvendýra komu í ljós sem fækkun hreiðrana og aukningu á missi fyrir hreiðrun við 70 mg/kg skammt (5-föld útsetning í plasma sjúklinga). Við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður (5 til 10-föld útsetning í plasma sjúklinga) sást minnkun á líkamspyngd 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

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.

Hvítt HDPE glas

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts 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 og 180 hörð hylki
- Hvítt HDPE glas með kísilgel þurrkefni í lokinu (PP).
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/1/24/166/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

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

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

29. nóvember 2024.

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