

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pradaxa 110 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää dabigatraanieteksilaattimesilaattia, joka vastaa 110 mg dabigatraanieteksilaattia

Apuaineet: Jokainen kova kapseli sisältää 3 mikrogrammaa paraoranssia (E110)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kapseli, jossa on vaaleansininen, läpinäkymätön kansi ja kermanvärinen, läpinäkymätön runko kokoa 1. Kapseli sisältää kellertäviä pellettejä. Kanteen on painettu Boehringer Ingelheimin logo ja runkoon merkintä ”R110”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä:

- Aiempi aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) tai systeeminen embolia
- Vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) < 40 %
- Oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka ≥ 2)
- Ikä ≥ 75 vuotta
- Ikä ≥ 65 vuotta ja jokin seuraavista: diabetes, sepelvaltimotauti tai hypertensio

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimotromboem bolian ehkäisy

Elektiivisen polven tekonivelleikkauksen jälkeen

Suosittel u Pradaxa-annos on 220 mg eli kaksi 110 mg kapselia kerran vuorokaudessa. Hoito tulee aloittaa suun kautta 1 – 4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä yhdellä kapselilla ja sitä tulee jatkaa tämän jälkeen kahdella kapselilla kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan.

Elektiivisen lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen

Suosittel u Pradaxa-annos on 220 mg eli kaksi 110 mg kapselia kerran vuorokaudessa. Hoito tulee aloittaa 1 – 4 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä yhdellä kapselilla suun kautta otettuna ja sitä tulee jatkaa tämän jälkeen kahdella kapselilla kerran vuorokaudessa 28-35 vuorokauden ajan.

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

Munuaisten toimintahäiriö

Pradaxan käyttö on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Potilaista, joilla on kohtalainen munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min), on vähän kliinistä kokemusta. Näitä potilaita tulee hoitaa varoen. Suositeltu annos on 150 mg eli kaksi 75 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Hoidon aikana munuaisten toiminta pitää arvioida tietyissä kliinisissä tilanteissa kun epäillään että munuaisten toiminta voi heiketä tai huonontua (kuten hypovolemia, kuivuminen, tiettyjen lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö jne.).

Pradaxan käyttö yhdessä voimakkaiden P-glykoproteiinin inhibiittoreiden kuten amiodaronin, kinidiinin tai verapamiilin kanssa

Annos tulee vähentää 150 mg:aan Pradaxaa eli kaksi 75 mg kapselia kerran vuorokaudessa potilailla, jotka saavat samanaikaisesti dabigatranieteksilaattia ja amiodaronia, kinidiiniä tai verapamiilia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Pradaxa pitää tällöin ottaa samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa.

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

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäistä (> 75-vuotiaista) henkilöistä on vähän kliinistä kokemusta. Näitä potilaita tulee hoitaa varoen. Suositeltu annos on 150 mg eli kaksi 75 mg:n kapselia kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta on yleisempää iäkkäillä (> 75-vuotiaat). Siksi munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma ennen Pradaxa-hoidon aloittamista, jotta vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) voidaan jättää hoidon ulkopuolelle. Hoidon aikana munuaisten toiminta pitää arvioida tietyissä kliinisissä tilanteissa kun epäillään että munuaisten toiminta voi heiketä tai huonontua (kuten hypovolemia, kuivuminen, tiettyjen lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö jne.) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan toimintahäiriö

Potilaat, joiden maksaentsyymit olivat kohonneet yli kaksinkertaisiksi verrattuna normaaliin ylärajaan jätettiin kliinisten tutkimusten, joissa tutkittiin laskimotromboembolioiden ehkäisyä elektiivisen lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen, ulkopuolelle. Tästä potilasryhmästä ei ole hoitokokemusta, joten Pradaxan käyttöä ei suositella tässä ryhmässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Paino

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

Sukupuoli

Saatavilla olevien kliinisten ja kineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Hoidon vaihtaminen

Pradaxa-hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

On suositeltavaa odottaa 24 tuntia viimeisen annoksen jälkeen ennen siirtymistä Pradaxasta parenteraaliseen antikoagulanttiin (ks. kohta 4.5).

Parenteraalisen antikoagulanttihoidon vaihtaminen Pradaxaan

Dabigatraanietekсилаatti annetaan 0–2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava aiottu annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon lopettamisen yhteydessä (esim. laskimoon annettava fraktioimaton hepariini) (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Pradaxan käyttö pediatrien potilaiden hoidossa ei ole relevanttia käyttöaiheessa laskimotromboembolioiden primaaripreventio potilailla, joille on tehty elektiivinen lonkan tai polven tekoniivelleikkaus.

Pradaxan käyttöä alle 18-vuotiaille potilaille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Unohtunut annos

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

Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

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

Suositusannos on 300 mg/vrk eli yksi 150 mg kapseli kahdesti vuorokaudessa. Hoito on tarkoitettu pitkäaikaishoidoksi.

Jos dabigatraanihoitoon liittyy siedettävyysoongelmia, potilasta on neuvottava ottamaan heti yhteys hoitavaan lääkäriin, jotta eteisvärinään liittyvien aivohalvausten ja systeemisten embolioiden ehkäisyyn voitaisiin aloittaa jokin sopivampi vaihtoehtoinen hoito.

Iäkkäät potilaat

75–80-vuotiaille potilailla vuorokausiannos on 300 mg eli yksi 150 mg kapseli kahdesti vuorokaudessa. 220 mg annosta eli yhtä 110 mg kapselia kahdesti vuorokaudessa voidaan harkita yksilöllisesti lääkärin arvion mukaan, kun tromboemolian riski on pieni ja verenvuotoriski suuri (ks. kohta 4.4).

80-vuotiaille tai sitä vanhemmilla potilailla vuorokausiannos on 220 mg eli yksi 110 mg kapseli kahdesti vuorokaudessa, koska verenvuotoriski on tässä populaatiossa suurentunut.

Munuaisten vajaatoiminta on yleisempää iäkkäillä (> 75-vuotiaat). Siksi munuaisten toiminta pitää arvioida määrittämällä kreatiniinipuhdistuma ennen Pradaxa-hoidon aloittamista, jotta vaikeasta

munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) voidaan jättää hoidon ulkopuolelle. Hoidon aikana munuaisten toiminta pitää arvioida vähintään kerran vuodessa tai tarvittaessa useammin tietyissä kliinisissä tilanteissa kun epäillään että munuaisten toiminta voi heiketä tai huonontua (kuten hypovolemia, kuivuminen, tiettyjen lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö jne.) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on verenvuotoriski

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

Jos potilaalla on gastriitti, esofagiitti tai ruokatorven refluksitauti, voidaan harkita 220 mg annosta eli yhtä 110 mg kapselia kahdesti vuorokaudessa, sillä merkittävän ruoansulatuskanavan verenvuodon riski on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Pradaxa-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

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

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

Hoidon aikana munuaisten toiminta pitää arvioida vähintään kerran vuodessa tai tarvittaessa useammin tietyissä kliinisissä tilanteissa kun epäillään että munuaisten toiminta voi heiketä tai huonontua (kuten hypovolemia, kuivuminen, tiettyjen lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö jne.).

Pradaxan käyttö yhdessä voimakkaiden P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien kuten amiodaronin, kinidiinin tai verapamiilin kanssa

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

Annosta pitää pienentää 220 mg:aan eli yksi 110 mg kapseli kahdesti vuorokaudessa potilaille, jotka saavat samanaikaisesti dabigatraanieteksiläattia ja verapamiilia (ks. kohdat 4.4, ja 4.5). Pradaxa pitää tällöin ottaa samanaikaisesti verapamiilin kanssa.

Paino

Saatavilla olevien kliinisten ja kineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2), mutta alle 50 kg painavien potilaiden kohdalla suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli

Saatavilla olevien kliinisten ja kineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Potilaat, joiden maksaentsyymit olivat kohonneet yli kaksinkertaisiksi verrattuna normaaliin ylärajaan, jätettiin kliinisen tutkimuksen, jossa tutkittiin eteisvärinäan liittyvien aivohalvausten ja systeemisten embolioiden ehkäisyä, ulkopuolelle. Tästä potilasryhmästä ei ole hoitokokemusta, joten Pradaxan käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Hoidon vaihtaminen

Pradaxa-hoidon vaihtaminen parenteraaliseen antikoagulanttiin

Parenteraalinen antikoagulanttihoito on suositeltavaa aloittaa vasta kun viimeisestä dabigatraanieteksilaattiannoksesta on kulunut 12 tuntia (ks. kohta 4.5).

Parenteraalisen antikoagulanttihoiton vaihtaminen Pradaxaan

Dabigatraanieteksilaatti annetaan 0–2 tuntia ennen kuin aiemman hoidon seuraava aiottu annos olisi ollut määrä ottaa tai yhtäjaksoisen hoidon lopettamisen yhteydessä (esim. laskimoon annettava fraktioimaton hepariini) (ks. kohta 4.5)

Pradaxa-hoidon vaihtaminen K-vitamiiniantagonistiin

Mukauta K-vitamiiniantagonistihoidon aloittaminen kreatiniinipuhdistumaan seuraavasti:

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

K-vitamiiniantagonistihoidon vaihtaminen Pradaxaan

K-vitamiiniantagonistihoidon lopetetaan. Dabigatraanieteksilaattihoito voidaan aloittaa, kun INR-arvo on $< 2,0$.

Rytminsiirto

Dabigatraanieteksilaattihoitoa voidaan jatkaa rytminsiirron aikana.

Pediatriset potilaat

Pradaxan käyttö pediatristen potilaiden hoidossa ei ole relevanttia käyttöaiheessa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy potilaille, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä.

Pradaxan käyttöä alle 18-vuotiaille potilaille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Unohtunut annos

Unohtunut dabigatraanieteksilaattiannos voidaan ottaa, jos seuraavaan annokseen on vielä vähintään 6 tuntia. Jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia, unohtunut annos on jätettävä väliin.

Unohtunutta kerta-annosta ei saa korvata kaksinkertaisella annoksella.

Antotapa

Pradaxa tulee niellä kokonaisena veden kanssa, ruoan kanssa tai ilman.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- Potilaat, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.2)
- Jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- Elinvaurioita, joihin liittyy verenvuotoriski
- Spontaani tai farmakologinen heikentynyt verenvuodon tyrehtyminen
- Maksan toimintahäiriö tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- Samanaikainen systeeminen ketokonatsoli-, siklosporiini-, itrakonatsoli- tai takrolimuusihoito (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toimintahäiriö

Potilaat, joiden maksaentsyymit olivat kohonneet yli kaksinkertaisiksi verrattuna normaaliin ylärajaan jätettiin kontrolloitujen kliinisten tutkimusten, joissa arvioitiin dabigatraanin käyttöä laskimotromboembolioiden ehkäisyssä elektiivisen lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen sekä tutkimuksen, jossa tutkittiin eteisvärinästä liittyvien aivohalvausten ja systeemisten embolioiden ehkäisyä, ulkopuolelle. Tästä potilasryhmästä ei ole hoitokokemusta, joten Pradaxan käyttöä ei suositella tässä ryhmässä.

Verenvuotoriski

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, dabigatraanieteksilaaatin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos verenvuotoriski on suurentunut. Dabigatraanihoidon aikana voi esiintyä verenvuotoa missä tahansa kohdassa elimistöä. Jos hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvot pienenevät tai verenpaine alenee ilman selvää syytä, potilas on tutkittava verenvuodon varalta.

Heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min), ikä (≥ 75 vuotta), pieni paino (< 50 kg) tai samanaikainen voimakkaan P-glykoproteiinin inhibiittorin käyttö (kuten amiodaroni, kinidiini tai verapamiili) ovat tekijöitä, joihin liittyy dabigatraanin suurentunut pitoisuus plasmassa (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2).

Dabigatraanieteksilaaatin käytön yhteydessä esiintyi enemmän merkittäviä ruoansulatuskanavan verenvuotoja tutkimuksessa, joka selvitti aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyä ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla aikuispotilailla. Ero oli tilastollisesti merkitsevä annostuksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Riski oli suurentunut iäkkäillä potilailla (ikä ≥ 75 vuotta). Ruoansulatuskanavan verenvuodon riskiä suurentavat asetyylisalisyylihapon (ASA), klopidogreelin tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö ja protonipumpun estäjähoitoa tai H₂-salpaajahoitoa vaativa esofagiitti, gastriitti tai ruokatorven refluksitauti. Näillä eteisvärinäpotilailla on harkittava 220 mg dabigatraaniannostusta eli 110 mg kapselia kahdesti vuorokaudessa ja noudatettava kohdan 4.2 annossuosituksia. Protonipumpun estäjähoitoa voidaan harkita ruoansulatuskanavan verenvuodon ehkäisemiseksi.

Tarkkaa kliinistä seuranta (verenvuodon tai anemian löydösten etsimiseksi) suositellaan koko hoitojakson ajan, erityisesti jos potilaalla on useampia riskitekijöitä (ks. kohta 5.1).

Taulukossa 1 on yhteenveto tekijöistä, jotka saattavat suurentaa verenvuotoriskiä.

Farmakodynaamiset ja kineettiset tekijät	<ul style="list-style-type: none"> • Ikä \geq 75 vuotta
Plasman dabigatraanipitoisuuksia suurentavat tekijät	<p><u>Merkittävät tekijät</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) • Samanaikainen P-gp:n estäjähoito <p><u>Toissijaiset tekijät</u> Pieni paino (< 50 kg)</p>
Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • NSAID-lääkkeet • Klopidooreli
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none"> • Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihiutaleiden toimintahäiriöt • Aktiivinen haavainen ruoansulatuskanavan sairaus • Äskettäinen ruoansulatuskanavan verenvuoto • Äskettäinen biopsia tai merkittävä trauma • Äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto • Aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus • Bakteriendokardiitti
	<ul style="list-style-type: none"> •

Dabigatraanihoidon antikoagulaatiovasteen mittaaminen saattaa auttaa välttämään liian suurta dabigatraanialtistusta, jos potilaalla on muita riskitekijöitä.

Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaikatesti (APTT) on laajasti saatavilla ja antaa summittaisen arvion dabigatraanilla saavutetun antikoagulaation voimakkuudesta. Vuotaville potilaille tai potilaille, joilla on vuotoriski, APTT-testistä saattaa olla apua liiallisen antikoagulaatioaktiivisuuden määrittämiseksi. APTT-testin herkkyys on kuitenkin rajallinen eikä sen avulla voida tarkasti määrittää antikoagulaatiovaikutusta, etenkin jos dabigatraanin pitoisuus plasmassa on suuri. Pitkiä APTT-aikoja on tulkittava varoen.

Tarvittaessa pitää tehdä herkempiä kvantitatiivisia testejä, kuten kalibroitu laimennettu trombiiniaikatesti (ks. kohta 5.1).

Jos potilaalla ilmenee akuutti munuaisten vajaatoiminta, Pradaxa-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

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

Mikäli ilmenee vakavia verenvuotoja, tulee hoito keskeyttää ja verenvuodon alkuperä tutkia (ks. kohta 4.9).

Aineita, jotka voivat lisätä verenvuotovaaraa, ei tule käyttää yhdessä Pradaxan kanssa tai niiden käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutukset P-gp:n indusoijien kanssa

Samanaikainen käyttö voimakkaan P-gp:n indusoijan (kuten rifampisiinin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), karbamatsepiinin tai fenytoiinin) kanssa pienentää todennäköisesti dabigatraanin pitoisuutta plasmassa ja sitä pitää välttää (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Leikkaukset ja toimenpiteet

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

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

Preoperatiivinen vaihe

Taulukossa 2 on yhteenveto hoidon tauottamisperiaatteista ennen invasiivisia tai kirurgisia toimenpiteitä.

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

Jos akuutti toimenpide on tarpeen, dabigatraanieteksilaattihoido on tauotettava. Mikäli mahdollista, leikkaus/toimenpide aloitetaan vasta vähintään 12 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta. Jos leikkausta ei voida viivyttää, verenvuotoriski saattaa suurentua. Verenvuotoriskiä ja toimenpiteen kiireellisyyttä on punnittava keskenään.

Spinaalipuudutus/epiduraalipuudutus/lumbaalipunktio

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

Spinaali- tai epiduraalihakematooman riski voi olla suurentunut traumaattisten tai toistuvien punktioiden yhteydessä ja epiduraalikatetrin pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Ensimmäinen dabigatraanieteksilaattiannos voidaan antaa vasta vähintään 2 tunnin kuluttua katetrin poistosta. Näillä potilailla tiheä seuranta on tarpeen spinaali- tai epiduraalihakematooman neurologisten löydösten ja oireiden varalta.

Suurentunut verenvuotoriski leikkauksen jälkeen

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on verenvuodon tai liiallisen altistuksen riski, etenkin potilaita, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Hoito voidaan aloittaa uudestaan, kun hemostaasi on jälleen täydellinen.

Potilaat, joilla on korkea leikkauksuolleisuusriski ja sisäisiä riskitekijöitä tromboembolisille tapahtumille

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

Lonkkamurtumaleikkaus

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

Sydäninfarkti

Faasin III RELY-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) sydäninfarktien kokonaisilmaantuvuus oli 110 mg x 2 dabigatraanieteksilaattiryhmässä 0,82 %, 150 mg x 2 dabigatraanieteksilaattiryhmässä 0,81 % ja varfariiniryhmässä 0,64 %/vuosi. Suhteellinen riski oli dabigatraaniryhmissä 29 % ja 27 % suurempi kuin varfariiniryhmässä. Hoitomuodosta riippumatta sydäninfarktin absoluuttinen riski oli suurin seuraavissa alaryhmissä (suhteellinen riski oli samaa luokkaa): aiempi sydäninfarkti, ikä \geq 65 vuotta ja joko diabetes tai sepelvaltimotauti, LVEF < 40 % ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Suurempi sydäninfarktin riski todettiin myös potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti ASAa ja klopidogreeliä tai pelkkää klopidogreeliä.

Väriaineet

Pradaxa kovat kapselit sisältävät paraoranssi väriainetta (E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antikoagulantit ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavat aineet

Seuraavia hoitoja ei ole tutkittu, ja ne voivat suurentaa verenvuotoriskiä, jos niitä käytetään samanaikaisesti Pradaxan kanssa: fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini ja hepariinijohdannaiset (fondaparinuuksi, desirudiini), trombolyyttiset aineet, GPIIb/IIIa reseptoriantagonistit, tiklopidiini, prasugreeli, dekstraani, sulfiinipyratsoni, rivaroksabaani, ja K-vitamiiniantagonistit (ks. kohta 4.4).

Fraktioimatonta hepariinia voidaan käyttää tarvittavina annoksina pitämään auki potilaan keskuslaskimo- tai valtimokatetria (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Klopidogreeli: Vaiheen I tutkimuksessa nuorilla terveillä vapaaehtoisilla miehillä dabigatraanieteksilaatin ja klopidogreelin samanaikainen käyttö ei pidentänyt kapillaarista vuotoaikkaa verrattuna pelkkään klopidogreeliin. Dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ - ja $C_{max,ss}$ -arvot, dabigatraanin vaikutusta mittaavat hyytymistutkimukset ja klopidogreelin vaikutusta mittaava trombosyyttiaggregaation esto pysyivät myös pääosin ennallaan verrattaessa yhdistelmähoitoa monoterapioihin. 300 mg tai 600 mg klopidogreelikyllästysannoksella dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ - ja $C_{max,ss}$ -arvot suurensivat noin 30–40 % (ks. kohta 4.4).

ASA: Dabigatraanieteksilaatin ja ASAn samanaikaisen käytön vaikutusta verenvuotoriskiin tutkittiin eteisvärinäpotilailla vaiheen II tutkimuksessa, jossa samanaikaisen ASA-hoidon käyttö perustui satunnaistamiseen. Logistisen regressioanalyysin perusteella ASAn ja 150 mg x 2 dabigatraanieteksilaatin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa minkä tahansa verenvuodon riskiä 12 prosentista 18 prosenttiin ASA-annoksen 81 mg yhteydessä ja 24 prosenttiin ASA-annoksen 325 mg yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Vaiheen III RE-LY-tutkimuksen (ks. kohta 5.1) tiedot osoittavat, että ASAn tai klopidogreelin ja 110 mg x 2 tai 150 mg x 2 dabigatraanieteksilaatin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa merkittävän verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4). Verenvuototapahtumien lisääntymistä havaittiin myös ASAn tai klopidogreelin ja varfariinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Tulehduskipulääkkeet: On osoitettu, että lyhytaikaiseen perioperatiiviseen kivunlievitykseen käytettävä NSAID-hoito ei suurena verenvuotoriskiä, kun sitä käytetään yhdessä dabigatraanieteksilaatin kanssa. RE-LY-tutkimuksessa pitkäaikainen NSAID-hoito suurensi verenvuotoriskiä noin 50 % sekä dabigatraanin että varfariinin käytön yhteydessä. Siksi

verenvuotovaaran vuoksi erityisesti käytettäessä tulehduskipulääkkeitä, joiden eliminaation puoliintumisaika on yli 12 tuntia, suositellaan tarkkaa verenvuodon löydösten seuranta (ks. kohta 4.4).

Pienimolekyyliset hepariinit: Pienimolekyylisten hepariinien, kuten enoksapariinin, käyttöä yhdessä dabigatraanieteksilaatin kanssa ei ole erityisesti tutkittu. Kun 3 päivän enoksapariinihoidosta (40 mg kerran vuorokaudessa ihon alle) siirryttiin dabigatraaniin, dabigatraanialtistus oli 24 tunnin kuluttua viimeisestä enoksapariiniannoksesta hieman pienempi kuin pelkän dabigatraanieteksilaatin annon jälkeen (220 mg kerta-annos). Hyytymistekijä Xa:han/IIa:han kohdistuvan vaikutuksen havaittiin olevan voimakkaampi silloin, kun dabigatraanieteksilaatti annettiin edeltävän enoksapariinihoidon jälkeen, kuin pelkkää dabigatraanieteksilaattihoitoa käytettäessä. Tämän katsotaan johtuvan enoksapariinihoidon vaikutuksen jatkumisesta hoidon päätyttyäkin, eikä sitä pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Edeltävä enoksapariinihoito ei muuttanut merkittävästi muiden dabigatraaniin liittyvien hyytymistutkimusten tuloksia.

Dabigatraanieteksilaatin ja dabigatraanin metaboliseen profiiliin liittyvät yhteisvaikutukset

Dabigatraanieteksilaatti ja dabigatraani eivät metaboloitu sytokromi P450-järjestelmän kautta, eikä niillä ole vaikutusta ihmisen sytokromi P450-entsyymeihin *in vitro*. Näin ollen siihen liittyviä lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei uskota ilmenevän dabigatraanin yhteydessä.

Transportteriyhteisvaikutukset:

P-gp:n inhibiittorit

Dabigatraanieteksilaatti on effluksitransportteri P-gp:n substraatti. Voimakkaiden P-gp:n estäjien (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini, ketokonatsoli ja klaritromysiini) samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti plasman dabigatraanipitoisuuksia.

Ellei muuta erikseen mainita, huolellinen kliininen seuranta (verenvuodon tai anemian löydösten varalta) on tarpeen, kun dabigatraania käytetään samanaikaisesti voimakkaiden P-gp:n estäjien kanssa. Hyytymistutkimukset auttavat tunnistamaan potilaat, joilla verenvuodon riski on suurentunut suurentuneen dabigatraanialtistuksen vuoksi (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Systeemisesti käytetty ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli ja takrolimuusi ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3). Muita voimakkaita P-gp:n inhibiittoreita (kuten amiodaroni, kinidiini tai verapamiili) on käytettävä varoen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ketokonatsoli: Ketokonatsoli lisäsi dabigatraanin AUC_{0-∞}- ja C_{max}-arvoja 138 % ja 135 % 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja 153 % ja 149 % toistuvan, 400 mg kerran päivässä ketokonatsoliannoksen jälkeen. Ketokonatsoli ei vaikuttanut huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluneeseen aikaan, terminaaliseen puoliintumisaikaan tai laskennalliseen keskiviipymään (ks. kohta 4.4). Samanaikainen käyttö systeemisen ketokonatsolin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Amiodaroni: Kun Pradaxaa annettiin samanaikaisesti amiodaronin kanssa (600 mg kerta-annos suun kautta), amiodaronin ja sen aktiivisen metaboliitin desetyyliamiodaronin imeytymisen määrä ja nopeus pysyivät pohjimmiltaan muuttumattomina. Dabigatraanin AUC lisääntyi 60 % ja C_{max} 50 %. Yhteisvaikutuksen mekanismia ei ole täysin selvitetty. Amiodaronin pitkä puoliintumisaika huomioon ottaen lääkkeiden yhteisvaikutusten mahdollisuus saattaa kestää viikkoja amiodaronin lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Jos potilas käyttää dabigatraania laskimotromboembolioiden ehkäisyyn lonkan tai polven tekonivel-leikkauksen jälkeen, annos tulee pienentää 150 mg:aan Pradaxaa eli kahteen 75 mg kapseliin kerran vuorokaudessa, jos potilas käyttää dabigatraanieteksilaattia ja amiodaronia samanaikaisesti (ks. kohta 4.2). Tarkkaa kliinistä seuranta suositellaan silloin kun dabigatraanieteksilaattia ja amiodaronia käytetään samanaikaisesti, erityisesti verenvuotoa esiintyessä ja etenkin potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Kinidiini: Kinidiiniä annettiin 200 mg:n annos joka toinen tunti aina 1000 mg:n kokonaisannokseen saakka. Dabigatraanieteksilaattia annettiin kahdesti päivässä kolmena peräkkäisenä päivänä, kolmantena päivänä joko kinidiinin kanssa tai ilman sitä. Dabigatraanin $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ lisääntyivät keskimäärin 53 % ja 56 % kun kinidiiniä annettiin samanaikaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Jos potilas käyttää dabigatraania laskimotromboembolioiden ehkäisyyn lonkan tai polven tekonivel-leikkauksen jälkeen, annosta tulee pienentää 150 mg:aan Pradaxaa eli kahteen 75 mg kapseliin kerran vuorokaudessa, jos potilas käyttää samanaikaisesti dabigatraanieteksilaattia ja kinidiiniä (ks. kohta 4.2). Tarkkaa kliinistä seurantaa suositellaan silloin kun dabigatraanieteksilaattia ja kinidiiniä käytetään samanaikaisesti, erityisesti verenvuotoa esiintyessä ja etenkin potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Verapamiili: Kun dabigatraanieteksilaattia (150 mg) annettiin yhdessä suun kautta otettavan verapamiilin kanssa, dabigatraanin C_{max} ja AUC lisääntyivät, mutta muutoksen suuruus riippui verapamiilin annostelun ajankohdasta sekä verapamiilin antomuodosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Suurin dabigatraanialtistuksen kasvu havaittiin annettaessa ensimmäinen annos välittömästi vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia tunti ennen dabigatraanieteksilaatin ottoa (C_{max} lisääntyi n. 180 % ja AUC noin 150 %). Vaikutus väheni asteittain annettaessa hitaasti vapautuvaa muotoa olevaa verapamiilia (C_{max} lisääntyi n. 90 % ja AUC n. 70 %) tai annettaessa useampia annoksia verapamiilia (C_{max} lisääntyi n. 60 % ja AUC n. 50 %).

Tämän vuoksi tarkkaa kliinistä seurantaa (verenvuodon tai anemian löydösten etsimiseksi) edellytetään, kun dabigatraania annetaan yhdessä verapamiilin kanssa. Potilaille, joilla munuaisten toiminta on polven tai lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen normaali ja jotka saavat dabigatraanieteksilaattia ja verapamiilia samanaikaisesti, Pradaxa-annos pitää pienentää 150 mg:aan eli kahteen 75 mg kapseliin kerran vuorokaudessa. Potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten toimintahäiriö ja joita hoidetaan samanaikaisesti dabigatraanieteksilaatilla ja verapamiililla, pitää harkita annoksen pienentämistä 75 mg:aan Pradaxaa vuorokaudessa (k. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavilla potilailla, joita hoidetaan aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisemiseksi ja jotka saavat samanaikaisesti dabigatraanieteksilaattia ja verapamiilia, Pradaxa-annos pitää pienentää 220 mg:aan eli yksi 110 mg kapseli kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Tarkkaa kliinistä seurantaa suositellaan silloin kun dabigatraanieteksilaattia ja verapamiilia käytetään samanaikaisesti, erityisesti verenvuotoa esiintyessä ja etenkin potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Kun verapamiilia annettiin 2 tuntia dabigatraanieteksilaatin jälkeen, ei havaittu merkittävää yhteisvaikutusta (C_{max} lisääntyi n. 10 % ja AUC n. 20 %). Tämä selittyy sillä, että dabigatraani imeytyy täydellisesti 2 tunnissa (ks. kohta 4.4).

Klaritromysiini: Kun klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin yhdessä dabigatraanieteksilaatin kanssa terveille vapaaehtoisille, AUC lisääntyi n. 19 % ja C_{max} n. 15 % ilman että sillä oli vaikutusta kliiniseen turvallisuuteen. Kuitenkin kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois dabigatraania saavilla potilailla kun hoitoon yhdistetään klaritromysiini. Sen vuoksi tarkkaa seurantaa on noudatettava, kun dabigatraanieteksilaatti yhdistetään klaritromysiinin kanssa, etenkin verenvuodon ilmaantuessa, varsinkin potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Seuraavien voimakkaiden P-gp:n inhibiittoreiden käyttöä ei ole kliinisesti tutkittu, mutta in vitro-tulosten perusteella voidaan olettaa samanlaisia vaikutuksia kuin ketokonatsolilla: Itrakonatsoli, takrolimuusi ja siklosporiini, jotka ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3).

Posakonatsolista ei ole saatavana kliinisiä tai in vitro-tutkimustuloksia. Samanaikaista käyttöä Pradaxan kanssa ei suositella. Samanaikaisesta käytöstä dronedaronin kanssa ei ole saatavana tarpeeksi kliinistä tietoa, joten sen samanaikaista käyttöä Pradaxan kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

P-gp:n indusoijat

Dabigatraanieteksilaaatin samanaikainen käyttö voimakkaan P-gp-indusoijan (kuten rifampisiinin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), karbamatsepiinin tai fenytoiinin) kanssa pienentää todennäköisesti dabigatraanin pitoisuuksia, ja sitä pitää välttää (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Rifampisiini: Koeolosuhteissa annetun indusoijan rifampisiinin anto etukäteen 600 mg kerran päivässä 7 päivän ajan alensi dabigatraanin huippupitoisuutta 65,5 % ja kokonaisaltistusta 67 %. Indusoiva vaikutus väheni ja dabigatraanialtistus oli lähellä referenssiä seitsemäntenä päivänä rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen. Hyötyosuuden kasvua ei enää havaittu seuraavan 7 päivän aikana.

Muut P-gp-toimintaan vaikuttavat lääkkeet

Proteaaasineestäjät, mukaan lukien ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaaasineestäjien kanssa, vaikuttavat P-gp-toimintaan (joko inhiboivat tai indusoivat). Niitä ei ole tutkittu ja siksi niiden samanaikaista käyttöä Pradaxan kanssa ei suositella.

P-gp:n substraatti

Digoksiini: Tutkimuksessa, joka tehtiin 24 terveelle henkilölle, annettaessa Pradaxaa samanaikaisesti digoksiinin kanssa ei havaittu muutoksia digoksiinialtistuksessa eikä kliinisesti merkittäviä muutoksia dabigatraanialtistuksessa.

Mahalaukun pH

Pantopratsoli: Kun Pradaxaa annettiin samanaikaisesti pantopratsolin kanssa, dabigatraanin plasmapitoisuus-aikakäyrän alla olevan pinta-alan havaittiin pienenevän noin 30 %. Pantopratsolia ja muita protonipumpunestäjiä (PPI) annettiin samanaikaisesti Pradaxan kanssa kliinisissä tutkimuksissa, eikä samanaikaisella PPI-hoidolla näyttänyt olevan Pradaxan tehoa alentavaa vaikutusta.

Ranitidiini: Ranitidiinin annolla samanaikaisesti Pradaxan kanssa ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dabigatraanin imeytymisen määrään.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Pradaxan käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee välttää raskaaksi tulemista dabigatraanieteksilaaattihoiton aikana. Pradaxaa ei tule käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Dabigatraanin vaikutuksesta vastasyntyneisiin imetyksen aikana ei ole kliinisiä tietoja. Imetys tulee keskeyttää Pradaxa-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Kaikkiaan 10 084 potilasta hoidettiin ainakin yhdellä annoksella lääkevalmistetta neljässä vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevassa tutkimuksessa, joissa tutkittiin laskimotromboemboolian estämistä. Näistä 5 419 hoidettiin 150 mg:lla tai 220 mg:lla Pradaxaa vuorokaudessa, kun taas 389 sai alle 150 mg:n annoksen vuorokaudessa ja 1 168 sai yli 220 mg:n annoksen vuorokaudessa.

Yhteensä 12 091 potilasta satunnaistettiin saamaan dabigatraanieteksilähoitoa avaintutkimuksessa, jossa arvioitiin aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyä eteisvärinäpotilailla. Heistä 6 059 sai 150 mg dabigatraanieteksilä kahdesti vuorokaudessa ja 5 983 taas 110 mg kahdesti vuorokaudessa.

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

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat verenvuodot, joita ilmenee keskimäärin 14 %:lla potilaista, jotka saavat lyhytaikaista hoitoa elektiivisen lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen, ja 16,5 %:lla eteisvärinäpotilaista, jotka saavat hoitoa aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn.

Näiden kahden käyttöaiheen potilaspopulaatiot eivät ole verrattavissa keskenään ja verenvuoto-tapahtumat jakautuvat useisiin elinjärjestelmäluokkiin, joten merkittävistä verenvuodoista ja kaikista verenvuodoista esitetään käyttöaiheittain jaotellut yhteenvedot taulukoissa 4 ja 5.

Merkittäviä tai vakavia vuotoja saattaa esiintyä, vaikkakin kliinisissä kokeissa esiintymistiheys on ollut pieni. Riippumatta sijaintipaikasta vuoto saattaa johtaa invalidisoiviin, henkeäuhkaaviin tai jopa kuolemaan johtaviin seurauksiin.

Haittavaikutukset

Taulukossa 3 haittavaikutukset joita todettiin tutkimuksissa, joissa arvioitiin laskimotromboemboolian primaaripreventiota lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen, tai aivohalvausten ja systeemisten embolioiden ehkäisyä eteisvärinäpotilailla koskevassa tutkimusohjelmassa on luokiteltu elinjärjestelmän mukaisin otsikoin ja esiintymistiheyksittäin seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Laskimotromboembolioiden primaari-preventio lonkan tai polven tekoniivelleikkauksen jälkeen		Aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy eteisvärinäpotilailla	
Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Dabigatraani- eteksilaatti 150 mg x 1	Dabigatraani- eteksilaatti 220 mg x 1	Dabigatraani- eteksilaatti 110 mg x 2	Dabigatraani- eteksilaatti 150 mg x 2
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	2737	2682	5983	6059
Veri ja imukudos				
Anemia	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Hemoglobiinin lasku	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Trombosytopenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hematokriitin lasku	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä				
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Urtikaria	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Keuhkoputkien supistuminen	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon	Hyvin harvinainen
Hermosto				
Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Verisuonisto				
Verenpurkauma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Haavaverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	-	-
Verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				
Nenäverenvuoto	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Veriyskökset	-	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö				
Maha-suolikanavan verenvuoto	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ripuli	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ruoansulatushäiriö	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Peräsuoliverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Peräpukamaverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Maha-suolikanavan haavauma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruokatorvi- ja mahatulehdus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

Ruokatorven refluksitulehdus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Nielemishäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Maksa ja sappi				
Kohonnut ALAT	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Poikkeava maksan toiminta/ Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Kohonneet transaminaasiarvot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	-	-
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus				
Ihoverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos				
Hemartroosi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatie				
Urogenitaalinen verenvuoto	-	-	Melko harvinainen	Yleinen
Verivirtsaisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				
Verenvuoto pistoskohdassa	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Verenvuoto katetrin kohdassa	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Verinen erite	Melko harvinainen	Melko harvinainen	-	-
Vammat ja myrkytykset				
Traumaattinen verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	-	-
Toimenpiteen jälkeinen verenpurkauma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	-	-
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen	-	-
Leikkauksen jälkeinen anemia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	-	-
Toimenpiteen jälkeinen erite	Melko harvinainen	Melko harvinainen	-	-
Haavaerite	Melko harvinainen	Melko harvinainen	-	-

Leikkausviillon verenvuoto	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet				
Haavan erittäminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	-	-
Toimenpiteen jälkeinen dreenerite	Harvinainen	Harvinainen	-	-

Laskimotromboemboolian ehkäisy

Verenvuoto

Taulukossa 4 on kuvattu vuotoja saaneiden potilaiden osuus (%) laskimotromboemboolian estämiseksi annetun hoidon aikana kahdessa keskeisessä tutkimuksessa, annoksen mukaan.

	Dabigatraanieteksilatti 150 mg x 1 N (%)	Dabigatraanieteksilatti 220 mg x 1 N (%)	Enoksapariini N (%)
Hoidettuja	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Merkittävä verenvuoto	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Mikä tahansa verenvuoto	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Merkittävien verenvuototapahtumien määritelmä oli RE-NOVATE- ja RE-MODEL-tutkimuksissa seuraavanlainen:

- kuolemaan johtava verenvuoto
- odotettua voimakkaampi kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvo pieneni ≥ 20 g/l (vastaten 1,24 mmol/l) odotettua enemmän
- odotettua voimakkaampi kliinisesti ilmeinen verenvuoto, joka edellytti verensiirtoa (≥ 2 yksikköä odotettua enemmän soluja tai kokoverta)
- oireinen retroperitoneaalinen tai kallon-, silmän- tai selkärangansisäinen verenvuoto
- hoidon lopettamista vaativa verenvuoto
- uutta leikkausta edellyttävä verenvuoto

Objektiiviset tutkimukset tehtiin, jos kyseessä oli retroperitoneaalinen verenvuoto (kaikukuvaus tai TT-kuvaus) tai kallon- tai selkärangansisäinen verenvuoto (TT-kuvaus tai magneettikuvaus).

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

Verenvuoto

Taulukossa 5 esitetään verenvuototapahtumat avaintutkimuksessa, jossa arvioitiin aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyä eteisvärinäpotilailla. Merkittävät verenvuodot ja kaikki verenvuodot esitetään erikseen.

	Dabigatraanieteksilaatti 110 mg x 2	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg x 2	Varfariini
Satunnaistettuja tutkimushenkilöitä	6 015	6 076	6 022
Merkittävät verenvuodot	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Kallonsisäiset verenvuodot	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Ruoansulatuskanavan verenvuodot	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Kuolemaan johtavat verenvuodot	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Pienet verenvuodot	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Kaikki verenvuodot	1 754 (14,74 %)	1 993 (16,56 %)	2 166 (18,37 %)

Verenvuoto määriteltiin merkittäväksi, jos vähintään yksi seuraavista kriteereistä täyttyi:

Verenvuoto, jonka yhteydessä hemoglobiiniarvo pieneni vähintään 20 g/l tai joka edellytti verensiirtoa (vähintään 2 yksikköä verta tai soluja).

Oireinen verenvuoto kriittisellä alueella tai kriittisessä elimessä: silmän-, kallon- tai selkärangansisäinen vuoto, lihaksensisäinen vuoto, johon liittyi lihasaitio-oireyhtymä, tai retroperitoneaalinen, nivelensisäinen tai perikardiaalinen vuoto.

Merkittävät verenvuodot luokiteltiin henkeä uhkaavaksi, jos vähintään yksi seuraavista kriteereistä täyttyi:

Kuolemaan johtava verenvuoto; oireinen kallonsisäinen verenvuoto; hemoglobiiniarvo pieneni vähintään 50 g/l; verensiirtona vähintään 4 yksikköä verta tai soluja; verenvuoto, johon liittyvä hypotensio edellytti inotrooppien antoa laskimoon; kirurgisen toimenpiteen vaativa verenvuoto.

Henkeä uhkaavan ja kallonsisäisen verenvuodon riski oli 110 mg x 2 ja 150 mg x 2 dabigatraanieteksilaattiryhmiin satunnaistetuilla henkilöillä merkitsevästi pienempi kuin varfariiniryhmässä [$p < 0,05$]. Myös kokonaisverenvuotomäärät olivat tilastollisesti merkitsevästi pienemmät molemmissa dabigatraanieteksilaattiryhmissä. Merkittävien verenvuotojen riski oli 110 mg x 2 dabigatraanieteksilaattiryhmään satunnaistetuilla merkitsevästi pienempi kuin varfariiniryhmässä (riskisuhde 0,80 [$p=0,0026$]). Merkittävien ruoansulatuskanavan verenvuotojen riski oli 150 mg x 2 dabigatraanieteksilaattiryhmään satunnaistetuilla merkitsevästi suurempi kuin varfariiniryhmässä (riskisuhde 1,47 [$p=0,0008$]). Vaikutus todettiin pääasiassa 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla.

Dabigatraanin kliininen hyöty aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyssä ja kallonsisäisen verenvuodon riskin pienemisessä varfariiniin verrattuna säilyy eri alaryhmissä (esim. munuaisten vajaatoiminta, ikä, samanaikainen hoito esim. verihiutaleiden tai P-gp:n toimintaa estävillä lääkkeillä). Merkittävän verenvuodon riski suurenee tietyissä potilasryhmissä antikoagulanttihoiton aikana. Dabigatraaniin liittyvä verenvuotoriskin suureneminen johtuu ruoansulatuskanavan verenvuodoista, jotka ilmenevät tyypillisesti ensimmäisten 3–6 dabigatraanieteksilaattihoitokuukauden aikana.

Sydäninfarkti

RELY-tutkimuksessa sydäninfarktien vuosittainen ilmaantuvuus oli varfariiniin verrattuna suurempi: varfariini 0,64 %, dabigatraanieteksilaatti 110 mg x 2 0,82 % ja dabigatraanieteksilaatti 150 mg x 2 0,81 % (ks. kohta 5.1).

4.9 Yliannostus

Suosittelua suuremmat annokset dabigatraanieteksilaattia lisäävät potilaan verenvuodon vaaraa.

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

Liiallinen antikoagulaatio voi vaatia Pradaxa-hoidon keskeyttämistä. Spesifistä vastalääkettä dabigatraanille ei tunneta. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on hoito lopetettava ja verenvuodon lähde tutkittava. Koska dabigatraani erittyy pääasiassa munuaisten kautta, on ylläpidettävä riittävää diureesia. Sopiva tukihoido, kuten kirurginen hemostaasi tai veritilavuuden korjaaminen, tulee toteuttaa lääkkeen määränneen lääkärin harkinnan mukaan.

Dabigatraani sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin, joten se voidaan dialysoida; kliinistä kokemusta, joka osoittaisi tämän menettelyn hyödyllisyyden kliinisissä kokeissa, on rajallisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Dabigatraanieteksilaatti on pienimolekyylinen aihiolääke, jolla ei ole lainkaan farmakologista vaikutusta. Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaatti imeytyy nopeasti ja muuttuu dabigatraaniksi esteraasin katalysoimassa hydrolyysissa plasmassa ja maksassa. Dabigatraani on voimakas, kilpaileva, reversiibeli suora trombiinin estäjä ja pääasiallinen aktiivinen komponentti plasmassa.

Koska trombiini (seriini proteaasi) mahdollistaa fibrinogeenin muuttumisen fibriiniksi hyytymiskaskadin aikana, sen estäminen estää trombien kehittymisen. Dabigatraani estää myös vapaata trombiinia, fibriinin sitoutunutta trombiinia ja trombiinin aiheuttamaa verihiutaleiden aggregaatiota.

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

Faasin 2 tutkimuksiin perustuen plasman dabigatraanipitoisuuden ja veren hyytymistä estävän vaikutuksen suuruuden välillä on selkeä korrelaatio.

Laskimotromboemبولian ehkäisy

Vakaan tilan (päivän 3 jälkeen) dabigatraanin huippupitoisuuden geometrinen keskiarvo plasmassa mitattuna noin 2 tuntia 220 mg:n dabigatraanieteksilaatin annon jälkeen oli 70,8 ng/ml, vaihteluvälin ollessa 35,2-162 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin vaihteluväli).

Dabigatraanin jännöspitoisuuden geometrinen keskiarvo mitattuna annosvälin lopussa (24 tuntia 220 mg:n dabigatraaniannoksen jälkeen) oli keskimäärin 22,0 ng/ml, vaihteluvälin ollessa 13,0-35,7 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin vaihteluväli) (ks. kohta 4.4).

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

Kun plasman vakaan tilan dabigatraanipitoisuudet mitattiin noin 2 tunnin kuluttua 150 mg dabigatraanieteksilaattiannoksesta (lääke otettiin kahdesti vuorokaudessa), pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 175 ng/ml ja vaihteluväli 117–275 ng/ml (alakvartiilin ja yläkvartiilin vaihteluväli).

Dabigatraanin jäännöspitoisuudet mitattiin aamulla juuri ennen lääkeannosta ja annosvälin lopussa eli 12 tunnin kuluttua dabigatraanin 150 mg ilt-annoksesta. Pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 91,0 ng/ml ja vaihteluväli 61,0–143 ng/ml (alakvartiiliin ja yläkvartiiliin vaihteluväli).

Jos käytetään dTT (laimennettu trombiiniaika) -mittausta, niin yli 200 ng/ml dabigatraanipitoisuuksiin, jotka mitataan juuri ennen seuraavaa annosta (ns. jäännöspitoisuus) (10-16 tuntia edellisen annoksen jälkeen) annoksen 150 mg x 2 jälkeen, liittyy vuotoriskin suurenemista (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Etninen alkuperä

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

Kliiniset kokeet laskimotrombiemolian ehkäisyssä merkittävän tekonivelleikkauksen jälkeen

Kahdessa laajassa satunnaistetussa, rinnakkaisryhmällisessä annoksen määrittämiseksi tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa potilaat, joille tehtiin elektiivinen merkittävä ortopedinen leikkaus (toisessa polven tekonivelleikkaus ja toisessa lonkan tekonivelleikkaus) saivat 75 mg tai 110 mg Pradaxaa 1 – 4 tunnin kuluessa leikkauksesta, ja tämän jälkeen 150 mg tai 220 mg kerran vuorokaudessa, kun verenvuodon tyrehtyminen oli varmistettu, tai 40 mg enoksapariinia leikkausta edeltävänä päivänä ja päivittäin sen jälkeen.

RE-MODEL-tutkimuksessa (polven tekonivelleikkaus) hoito kesti 6 – 10 päivää ja RE-NOVATE-tutkimuksessa (lonkan tekonivelleikkaus) 28 - 35 päivää. Yhteensä 2076 potilasta (polvi) ja 3494 potilasta (lonkka) hoidettiin vastaavasti.

Kaikkien laskimotromboembolioiden yhdistelmä (sisältää keuhkoemolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen tai distaalisen syvälaskimotukoksen) sekä mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus olivat molempien tutkimusten ensisijaiset päätetapahtumat. Vakavien laskimotromboembolioiden yhdistelmä (sisältää keuhkoemolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen syvälaskimotukoksen) sekä laskimotromboembolioista johtuva kuolleisuus, joilla katsotaan olevan kliinisesti enemmän merkitystä, olivat toissijaiset päätetapahtumat.

Molempien tutkimusten tulokset osoittivat, että Pradaxa 220 mg ja 150 mg eivät olleet tilastollisesti huonompia enoksapariinin kanssa kaikkien laskimotromboembolioiden yhdistelmässä ja mistä tahansa syystä johtuvassa kuolleisuudessa. Piste-estimaattia käytettäessä vakavien laskimotromboembolioiden ja laskimotromboembolioista johtuvan kuolleisuuden esiintyvyys 150 mg:n annoksella oli hieman huonompi kuin enoksapariinilla (taulukko 6). Paremmat tulokset saatiin 220 mg:n annoksella, jossa piste-estimaatti oli hieman parempi kuin enoksapariinilla (taulukko 6).

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

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

Tutkituissa RE-MODEL ja RE-NOVATE potilasryhmissä (5539 hoidettua potilasta), 51 %:lla oli samanaikaisesti kohonnut verenpaine, 9 %:lla samanaikainen diabetes, 9 %:lla samanaikainen sepelvaltimotauti ja 20 %:lla oli aiemmin ollut laskimoiden vajaatoimintaa. Millään näistä sairauksista ei ollut vaikutusta dabigatraanin vaikutukseen laskimotromboembolioiden ehkäisyssä tai vuotomääriin.

Tiedot päätetapahtumista vakavat ”laskimotromboemboliat” ja ”laskimotromboemboliasta johtuva kuolleisuus” olivat yhteneviä ensisijaisen päätetapahtuman kanssa ja ne esitetään taulukossa 6.

Tiedot päätetapahtumista ”kaikki laskimotromboemboliat” ja mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus esitetään taulukossa 7.

Tiedot vahvistetuista päätetapahtumista ”merkittävä vuoto” esitetään alla taulukossa 8.

Taulukko 6: Vakavan laskimotromboemboolian ja laskimotromboemboolioista johtuvan kuolleisuuden analyysi hoidon aikana RE-MODEL ja RE-NOVATE ortopedisissä kirurgisissa tutkimuksissa

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

Taulukko 7: Kaikkien laskimotromboemboolioiden yhdistelmien ja mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden analyysi hoidon aikana RE-NOVATE ja RE-MODEL ortopedisissä kirurgisissa tutkimuksissa.

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

Taulukko 8: Merkittävät vuototapahtumat hoidon yhteydessä yksittäisissä RE-MODEL ja RE-NOVATE-tutkimuksissa

Tutkimus	Dabigatraanieteksilaatti 220 mg x 1	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg x 1	Enoksapariini 40 mg
RE-NOVATE (lonkka)			
Hoidetut potilaat N	1146	1163	1154
Vakavien vuototapahtumien lukumäärä N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (polvi)			
Hoidetut potilaat N	679	703	694
Vakavien vuototapahtumien lukumäärä N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

Kliininen näyttö dabigatraanieteksilaatin tehosta perustuu RE-LY-tutkimukseen (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy, pitkäaikaisen antikoagulanttihoidon satunnaistettu arviointi). Se oli monikansallinen, satunnaistettu, rinnakkaisryhmissä toteutettu monikeskustutkimus, jossa kahta sokkoutettua dabigatraanieteksilaattiannosta (110 mg x 2 ja 150 mg x 2) verrattiin avoimeen varfariinihoitoon eteisvärinäpotilailla, joilla oli kohtalainen tai suuri aivohalvauksen ja systeemisen embolian riski. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää, vähensikö dabigatraanieteksilaatti aivohalvausten ja systeemisten embolioiden yhdistettyä päätetapahtumaa yhtä tehokkaasti kuin varfariini. Myös tilastollista paremmuutta arvioitiin.

RE-LY-tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 18 113 potilasta. Ikäkeskiarvo oli 71,5 v ja CHADS₂-pistekeskiarvo 2,1. 64 % potilaista oli miehiä, 70 % valkoihaisia ja 16 % aasialaisia. Varfariiniryhmään satunnaistettujen potilaiden TTR-arvo eli aika hoitoalueella (INR 2–3, % koko ajasta) oli keskimäärin 64,4 % (TTR-mediaani 67 %).

RE-LY-tutkimus osoitti, että 110 mg x 2 dabigatraanieteksilaattiannos oli yhtä hyvä kuin varfariini aivohalvauksen ja systeemisten embolioiden ehkäisyssä eteisvärinäpotilailla ja siihen liittyi pienempi kallonsisäisten verenvuotojen, kaikkien verenvuotojen ja merkittävien verenvuotojen riski. 150 mg x 2 annos pienensi merkittävästi iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen, verisuoniperäisten kuolemien, kallonsisäisten verenvuotojen ja kaikkien verenvuotojen riskiä verrattuna varfariiniin. Merkittävien verenvuotojen ilmaantuvuus oli tällä annoksella verrattavissa varfariiniin. Sydäninfarktien esiintyvyys lisääntyi hieman dabigatraaniannoksilla 110 mg x 2 ja 150 mg x 2 varfariiniin verrattuna (riskisuhde 1,29; p=0,0929 ja vastaavasti 1,27; p=0,1240). INR-arvojen monitorointia parantamalla dabigatraanieteksilaatilla havaitut hyödyt suhteessa varfariiniin vähenivät.

Taulukoissa 9–11 esitetään keskeiset tulokset tutkimuksen kokonaispopulaatiossa.

Taulukko 9: Ensimmäisen aivohalvauksen tai systeemisen embolian (ensisijainen päätetapahtuma) tiedot RE-LY-tutkimuksen aikana.

	Dabigatraanieteksilaatti 110 mg x 2	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg x 2	Varfariini
Satunnaistettuja tutkimushenkilöitä	6 015	6 076	6 022
Aivohalvaus ja/tai systeeminen embolia			
Ilmaantuvuudet (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,90 (0,74-1,10)	0,65 (0,52-0,81)	
paremmuuden p-arvo	p=0,2943	p=0,0001	

#: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

Taulukko 10: Ensimmäisten iskeemisten tai hemorragisten aivohalvausten tiedot RE-LY-tutkimuksen aikana.

	Dabigatraanieteksilatti 110 mg x 2	Dabigatraanieteksilatti 150 mg x 2	Varfariini
Satunnaistettu tutkimushenkilöitä	6 015	6 076	6 022
Aivohalvaus			
Ilmaantuvuudet (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,91 (0,74-1,12)	0,64 (0,51-0,81)	
p-arvo	0,3828	0,0001	
Systeeminen embolia			
Ilmaantuvuudet (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,71 (0,37-1,38)	0,61 (0,30-1,21)	
p-arvo	0,3099	0,1582	
Iskeeminen aivohalvaus			
Ilmaantuvuudet (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	1,13 (0,89-1,42)	0,75 (0,58-0,97)	
p-arvo	0,3139	0,0296	
Hemorraginen aivohalvaus			
Ilmaantuvuudet (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riskisuhde varfariiniin verrattuna (95 % lv)	0,31 (0,17-0,56)	0,26 (0,14-0,49)	
p-arvo	< 0,001	< 0,001	

%: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

Taulukko 11: Kokonaiseloonjääminen ja kardiovaskulaarinen eloonjääminen RE-LY-tutkimuksen aikana.

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

%: vuotuinen tapahtumien määrä prosentteina

Taulukoissa 12–13 esitetään ensisijaisten tehon ja turvallisuuden päätetapahtumien tulokset eri alaryhmissä.

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

Taulukko 12: Aivohalvauksen/systeemisen embolian riskisuhde ja 95 % luottamusväli eri alaryhmissä

Päätetapahtuma	Dabigatraanieteksilaatti 110 mg x 2 vs varfariini	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg x 2 vs varfariini
Ikä (vuotta)		
< 65	1,10 (0,64-1,87)	0,51 (0,26-0,98)
≥ 65, < 75	0,87 (0,62-1,20)	0,68 (0,47-0,96)
≥ 75	0,88 (0,66-1,17)	0,67 (0,49-0,90)
≥ 80	0,68 (0,44-1,05)	0,65 (0,43-1,00)
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)		
≥ 30, < 50	0,89 (0,61-1,31)	0,47 (0,30-0,74)
≥ 50, < 80	0,91 (0,68-1,20)	0,65 (0,47-0,88)
≥ 80	0,83 (0,52-1,32)	0,71 (0,44-1,15)

Ensisijaisten turvallisuuden päätetapahtuman, merkittävien verenvuotojen, kohdalla havaittiin, että ikä vaikutti hoitovaikutukseen. Dabigatraanin suhteellinen verenvuotoriski varfariiniin verrattuna suureni iän myötä. Suhteellinen riski oli suurin 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Munuaistoiminta ja CHADS₂-pisteet eivät vaikuttaneet hoitovaikutukseen.

Taulukko 13: Merkittävien verenvuotojen riskisuhde ja 95 % luottamusväli eri alaryhmissä

Päätetapahtuma	Dabigatraanieteksilaatti 110 mg x 2 vs varfariini	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg x 2 vs varfariini
Ikä (vuotta)		
< 65	0,33 (0,19-0,59)	0,36 (0,21-0,62)
≥ 65, < 75	0,70 (0,56-0,89)	0,80 (0,64-1,00)
≥ 75	1,01 (0,83-1,23)	1,18 (0,98-1,43)
≥ 80	1,12 (0,84-1,49)	1,35 (1,03-1,77)
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)		
≥ 30, < 50	1,00 (0,77-1,29)	0,94 (0,72-1,21)
≥ 50, < 80	0,76 (0,61-0,93)	0,89 (0,73-1,08)
≥ 80	0,59 (0,43-0,82)	0,84 (0,62-1,13)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Pradaxan käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa tromboembolioiden preventiossa myönnetyssä käyttöaiheessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilaatti muuttuu nopeasti ja täydellisesti dabigatraaniksi, joka on aktiivinen muoto plasmassa. Aihiolääke dabigatraanieteksilaatin pilkkoutuminen esteraasin katalysoimassa hydrolyysissä aktiiviseksi komponentiksi dabigatraaniksi on pääasiallinen

metaboliareaktio. Dabigatraanin absoluuttinen hyötyosuus Pradaxan suun kautta annon jälkeen oli noin 6,5 %.

Terveille vapaaehtoisille suun kautta annetun Pradaxan jälkeen dabigatraanin farmakokineettiselle profiilille plasmassa on ominaista plasman dabigatraanipitoisuuksien nopea kasvu. C_{\max} saavutetaan 0,5 – 2,0 tunnin sisällä annon jälkeen.

Imeytyminen

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

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

Suun kautta otettuna hyötyosuus saattaa nousta 75 %, jos pelletit otetaan ilman hydroksipropyylimetyyliselluloosasta (HPMC) valmistettua kapselikuorta. Sen vuoksi kliinisessä käytössä kapseleiden eheys pitää aina säilyttää, jotta dabigatraanieteksiläatin hyötyosuus ei tahattomasti nouse. Siksi potilaita pitää neuvoa, että kapseleita ei saa avata eikä pellettejä saa ottaa pelkästään (esim. ripottelemalla ruokaan tai juomaan) (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

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

C_{\max} ja plasmapitoisuus –aikakäyrän alla oleva pinta-ala olivat suhteessa annokseen. Dabigatraanin pitoisuus plasmassa laski biekspotentiaalisesti, jolloin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 11 tuntia terveillä iäkkäillä henkilöillä. Toistuvan annostelun jälkeen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 12–14 tuntia. Annos ei vaikuttanut puoliintumisaikaan. Munuaisten vajaatoiminta pidentää puoliintumisaikaa, ks. taulukko 14.

Metabolia ja eliminaatio

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Taulukko 14: Kokonaisdabigatraanin puoliintumisaika terveillä henkilöillä ja henkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Glomerulusten suodatusnopeus (kreatiniinipuhdistuma) (ml/min)	Geometrisen keskiarvo (gCV%; vaihteluväli) puoliintumisaika (h)
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥ 50–< 80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥ 30–< 50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

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

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Dabigatraanialtistuksessa ei havaittu muutosta 12 kohtalaisesta maksan vajaatoiminnasta (Child Pugh B) kärsivällä koe-henkilöllä verrattuna 12 kontrollihenkilöön (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ruumiinpaino

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

Sukupuoli

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

Etninen tausta

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Aihiolääke dabigatraanieteksilähti on, toisin kuin dabigatraani, effluksitransportteri P-gp:n substraatti. Siksi samanaikaista käyttöä P-gp:n inhibiittoreiden (amiodaroni, verapamiili, klaritromysiini, kinidiini ja ketokonatsoli) ja indusoiden (rifampisiini) kanssa on tutkittu (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Vaikutus naaraiden hedelmällisyyteen havaittiin munasolujen implantaation vähentymisenä ja ennen kiinnittymistä tapahtuneiden menetysten kasvuna annoksella 70 mg/kg (5-kertainen annos verrattuna altistustason potilailla). Annoksilla, jotka olivat myrkyllisiä emoilta (5-10 -kertainen annos verrattuna altistustason potilailla), havaittiin sikiön ruumiinpainon ja elinkykyisyyden laskua sekä sikiön poikkeamien yleistymistä rotilla ja kaneilla. Tiineydenaikaisissa ja synnytyksen jälkeisissä tutkimuksissa havaittiin sikiökuolleisuuden kasvua annoksilla, jotka olivat myrkyllisiä emoilta (annos, joka vastaa plasma-altistustasoa, joka on 4 kertaa korkeampi kuin potilailla havaittu).

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

- Viinihappo
- Akaasia
- Hypromelloosi
- Dimetikoni 350
- Talkki
- Hydroksipropyyliselluloosa

Kapselin kuori

- Karrageeni
- Kaliumkloridi
- Titaanidioksidi
- Indigokarmiini (E132)
- Paraoranssi (E110)
- Hypromelloosi
- Puhdistettu vesi

Painomuste

- Sellakka
- N-Butyyli alkoholi
- Isopropanoli
- Teollinen metyloitu sprii
- Musta rautaoksidi (E172)
- Puhdistettu vesi
- Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Foliopakkaus ja purkki:

2 vuotta

Avatun purkin sisältö on käytettävä 30 vuorokauden kuluessa

6.4 Säilytys

Foliopakkaus:

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkki:

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kotelot, jotka sisältävät 1, 3 tai 6 levyä (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1), ja monipakkaus, jossa 3 pakkausta à 60 x 1 kovaa kapselia (180 kovaa kapselia) perforoidussa alumiinisessa yksittäisessä foliopakkauksessa. Tuotteen kanssa kosketuksessa olevan foliopakkauksen ylempi alumiinifolio on päällystetty polyvinyylidikloridi-polyvinyylisetaattikopolymeeriakrylaatilla (PVCAC-akrylaatti) ja alempi alumiinifolio polyvinyylidikloridilla (PCV).

Polypropyleenipurkki kierrekorkilla sisältää 60 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Otettaessa Pradaxa kapseleita foliopakkauksesta tulee noudattaa seuraavia ohjeita:

- Kovat kapselit otetaan pakkauksesta irrottamalla folio pakkauksen takapuolelta.
- Kovia kapseleita ei saa painaa folion läpi.
- Folion saa irroittaa vasta kun tarvitset kovan kapselin.

Otettaessa kovia kapseleita purkista tulee noudattaa seuraavia ohjeita:

- Korkki aukeaa painamalla ja kääntämällä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/0014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.3.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.>