

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pradaxa 75 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää dabigatraanieteksilaaattimesilaattia, joka vastaa 75 mg dabigatraanieteksilaaattia

Apuaineet: Jokainen kova kapseli sisältää 2 mikrogrammaa paraoranssia (E110)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kapseli, jossa on vaaleansininen, läpinäkymätön kansi ja kermanvärinen, läpinäkymätön runko kokoa 2. Kapseli sisältää kellertäviä pellettejä. Kanteen on painettu Boehringer Ingelheimin logo ja runkoon merkintä ”R75”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimotromboemboolian ehkäisy

Elektiivisen polven tekonivelleikkauksen jälkeen

Suosittelut 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

Suosittelut 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 (P-gp) estäjien kuten amiodaronin, kinidiinin tai verapamiilin kanssa

Annos tulee vähentää 150 mg:aan Pradaxaa eli kaksi 75 mg kapselia kerran vuorokaudessa potilailla, jotka saavat samanaikaisesti dabigatranieteksiläattia 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 dabigatranieteksiläatilla 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 elekttiivisen 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 seuranta 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 tekonivelleikkaus.

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.

Antotapa

Pradaxa tulee niellä kokonaisuena 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, ulkopuolelle. Tästä potilasryhmästä ei ole hoitokokemusta, joten Pradaxan käyttöä ei suositella tässä ryhmässä.

Verenvuotoriski

Kuten muitakin antikoagulantteja käytettäessä, dabigatraanieteksiläatin 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).

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. Protonipumpun estäjähoitoa voidaan harkita ruoansulatuskanavan verenvuodon ehkäisemiseksi.

Tarkkaa kliinistä seuranta (verenvuodon tai anemian löydösten etsimiseksi) suositellaan koko hoitajakson 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"> • <u>Ikä ≥ 75 vuotta</u>
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 • Klopidogreeli
Sairaudet/toimenpiteet, joihin liittyy suurentunut verenvuotoriski	<ul style="list-style-type: none"> • Synnynnäiset tai hankinnaiset hyytymishäiriöt • Trombosytopenia tai verihituleiden toimintahäiriöt • Aktiivinen haavainen ruoansulatuskanavan sairaus • Äskettäinen ruoansulatuskanavan verenvuoto • Äskettäinen biopsia tai merkittävä trauma • Äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto • Aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus • Bakteeriendokardiitti
	<ul style="list-style-type: none"> •

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

Aktivoitu partiaallinen 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, dabigatraanieteksilaattihoidon 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 leikkauskuolleisuusriski 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.

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 dabigatraanieteksiläatin 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 suurentivat noin 30–40 % (ks. kohta 4.4).

ASA: Dabigatraanieteksiläatin ja ASAn samanaikaisen käytön vaikutusta verenvuotorisktiin tutkittiin eteisvärinäpotilailla vaiheen II tutkimuksessa, jossa samanaikaisen ASA-hoidon käyttö perustui satunnaistamiseen. Logistisen regressioanalyysin perusteella ASAn ja 150 mg x 2 dabigatraanieteksiläatin 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).

Tulehduskipulääkkeet: On osoitettu, että lyhytaikaiseen perioperatiiviseen kivunlievitykseen käytettävä NSAID-hoito ei suurena verenvuotoriskiä, kun sitä käytetään yhdessä dabigatraanieteksiläatin 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 seurantaa (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 seurantaa 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). 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

Dabigatraanieteksiläitin 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).

Rifampisiinin: 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

Proteaasineestäjät, mukaan lukien ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaasineestäjien 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 dabigatraanieteksiläitihoidon 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.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat verenvuodot, joita ilmenee keskimäärin 14 %:lla potilaista; merkittävien vuotojen esiintymistiheys (sisältäen haavan vuodot) on vähemmän kuin 2 %.

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

Haittavaikutukset

Taulukossa 3 haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän mukaisin otsikoin ja esiintymistiheysittäin 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).

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Dabigatraanieteksilaatti 150 mg	Dabigatraanieteksilaatti 220 mg
Hoidettujen potilaiden lukumäärä	2737	2682
Veri ja imukudos		
Anemia	Yleinen	Yleinen
Trombosytopenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hemoglobiinin lasku	Yleinen	Yleinen
Hematokriitin lasku	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä		
Lääkeyliherkkyys	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Urtikaria	Harvinainen	Harvinainen
Keuhkoputkien supistuminen	Tuntematon	Tuntematon
Hermosto		
Kallonsisäinen verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Verisuonisto		
Verenpurkauma	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Haavaverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Nenäverenvuoto	Yleinen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö		
Maha-suolikanavan verenvuoto	Yleinen	Yleinen
Peräsuoliverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Peräpukamaverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Vatsakipu	Yleinen	Yleinen
Ripuli	Yleinen	Yleinen
Ruoansulatushäiriö	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen
Maha-suolikanavan haavauma	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruokatorvi- ja mahatulehdus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruokatorven refluksitulehdus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Nielemishäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Maksa ja sappi		
Kohonnut ALAT	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Poikkeava maksan toiminta/ Poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kohonnut maksaentsyymiarvo	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos		
Ihoverenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Hemartroosi	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet		
Verivirtsaisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Verenvuoto pistoskohdassa	Harvinainen	Harvinainen
Verenvuoto katetrin kohdassa	Harvinainen	Harvinainen
Verinen erite	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Vammat ja myrkytykset		

Leikkauksiin verenvuoto	Harvinainen	Harvinainen
Traumaattinen verenvuoto	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto	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
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet		
Haavan erittäminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Toimenpiteen jälkeinen dreenerite	Harvinainen	Harvinainen

Verenvuoto

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

	Dabigatraanieteksilätti 150 mg x 1 N (%)	Dabigatraanieteksilätti 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).

4.9 Yliannostus

Suosittelua suuremmat annokset dabigatraanieteksiläattia 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

Dabigatraanieteksilähti on pienimolekyylinen aihiolääke, jolla ei ole lainkaan farmakologista vaikutusta. Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilähti 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 trombin kehittymisen. Dabigatraani estää myös vapaata trombiinia, fibriinin sitoutunutta trombiinia ja trombiinin aiheuttamaa verihituleiden aggregaatiota.

In-vivo ja *ex-vivo* eläinkokeet ovat osoittaneet suonensisäisesti annetun dabigatraanin ja suun kautta annetun dabigatraanieteksilähtin 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.

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

Dabigatraanin jäännöspitoisuuden 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 (alakvartiiliin ja yläkvartiiliin vaihteluväli) (ks. kohta 4.4).

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 laskimotrombiemibolian 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 laskimotromboemolioiden yhdistelmä (sisältää keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen tai distaalisen syvälaskimotukoksen) sekä mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus olivat molempien tutkimusten ensisijaiset päätetapahtumat. Vakavien laskimotromboemolioiden yhdistelmä (sisältää keuhkoembolian sekä oireisen tai oireettoman tavanomaisella venografialla havaitun proksimaalisen syvälaskimotukoksen) sekä laskimotromboemolioista 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 laskimotromboemolioiden yhdistelmässä ja mistä tahansa syystä johtuvassa kuolleisuudessa. Piste-estimaattia käytettäessä vakavien laskimotromboemolioiden ja laskimotromboemolioista johtuvan kuolleisuuden esiintyvyys 150 mg:n annoksella oli hieman huonompi kuin enoksapariinilla (taulukko 5). Paremmat tulokset saatiin 220 mg:n annoksella, jossa piste-estimaatti oli hieman parempi kuin enoksapariinilla (taulukko 5).

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 laskimotromboemolioiden ehkäisyssä tai vuotomääriin.

Tiedot päätetapahtumista vakavat ”laskimotromboemoliat” ja ”laskimotromboemoliasta johtuva kuolleisuus” olivat yhteneviä ensisijaisen päätetapahtuman kanssa ja ne esitetään taulukossa 5.

Tiedot päätetapahtumista ”kaikki laskimotromboemoliat” ja mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus esitetään taulukossa 6.

Tiedot vahvistetuista päätetapahtumista ”merkittävä vuoto” esitetään alla taulukossa 7.

Taulukko 5: Vakavan laskimotromboemolian ja laskimotromboemolioista johtuvan kuolleisuuden analyysi hoidon aikana RE-MODEL ja RE-NOVATE ortopedisissä kirurgisissa tutkimuksissa

Tutkimus	Dabigatraanietekсилаatti 220 mg	Dabigatraanietekсилаatti 150 mg	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 6: Kaikkien laskimotromboembolioiden yhdistelmien ja mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden analyysi hoidon aikana RE-NOVATE ja RE-MODEL ortopedisissä kirurgisissa tutkimuksissa.

Tutkimus	Dabigatraanieteksilatti 220 mg	Dabigatraanieteksilatti 150 mg	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 7: Merkittävät vuototapahtumat hoidon yhteydessä yksittäisissä RE-MODEL ja RE-NOVATE-tutkimuksissa

Tutkimus	Dabigatraanieteksilatti 220 mg	Dabigatraanieteksilatti 150 mg	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)

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annon jälkeen dabigatraanieteksilatti muuttuu nopeasti ja täydellisesti dabigatraaniksi, joka on aktiivinen muoto plasmassa. Aihiolääke dabigatraanieteksilatin 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 dabigatraanieteksilaatin 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 dabigatraanieteksilaatin 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 dabigatraanieteksilaatin 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 biekspontiaalisesti, 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 8.

Metabolia ja eliminaatio

Metabolialla 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-assyli-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 8: Kokonaisdabigatraanin puoliintumisaika terveillä henkilöillä ja henkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Glomerulusten suodatusnopeus (kreatiniinipuhdistuma) (ml/min)	Geometrinen 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)

Iäkkäät potilaat

Erityiset 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.

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 dabigatraanietekсилаatti 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 altistustasoon potilailla). Annoksilla, jotka olivat myrkyllisiä emoille (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 emoille (annos, joka vastaa plasma-altistustasoa, joka on 4 kertaa korkeampi kuin potilailla havaittu).

Rotalla ja hiirellä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, joissa eläimet saivat dabigatraania koko elinikensä 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 sisältävät 1, 3 tai 6 levyä (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) perforoidussa alumiinisessa yksittäisessä foliopakkauksessa. Tuotteen kanssa kosketuksessa olevan foliopakkauksen ylempi alumiinifolio on päällystetty polyvinyylidikloridi-polyvinyyliaasetattikopolymeeriakrylaatilla (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 irroittamalla 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/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.3.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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