

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 75 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 75 mg dabigatraaneteksilaati (mesilaadina).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Kõvakapsel suurus 2 (ligikaudu 18 mm), valge läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga, mis sisaldab valgeid kuni kollakaid pelleteid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Venoosete trombembooliate (VTE) primaarne preventatsioon täiskasvanud patsientidel, kellele on tehtud plaaniline operatsioon kogu puusaliigese või kogu põlveliigese asendamiseks.

VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel alates sünnist kuni 18 aastani.

Eakohased ravimvormid vt lõik 4.2.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kapsleid võib kasutada täiskasvanutel ning 8-aastastel ja vanematel lastel, kes on võimelised alla neelama kapsleid tervena. Dabigatraaneteksilaat Leon Farma.
Dabigatraaneteksilaat Leon Farma.

Konkreetse ravimvormi annuste tabelis esitatud annus tuleb määrata lapse kehakaalu ja vanuse järgi. Alla 8-aastastele lastele on olemas muud sobivad vanusekohased ravimvormid:

- Dabigatraaneteksilaadi nt kaetud graanuleid võib kasutada alla 12-aastastel lastel niipea, kui laps on võimeline alla neelama pehmet toitu.
- Dabigatraaneteksilaadi suukaudse lahuse pulbrit ja lahustit tohib kasutada ainult alla 1-aastastel lastel.

VTE primaarne preventatsioon ortopeedilises kirurgias

Dabigatraaneteksilaadi soovitatavad annused ja ravi kestus VTE primaarseks preventatsiooniks ortopeedilises kirurgias on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitatavad annused ja ravi kestus VTE primaarseks preventsiioniks ortopeedilises kirurgias

	Ravi alustamine operatsiooni päeval 1...4 tundi pärast operatsiooni lõppu	Säilitusannus esimesel päeval pärast operatsiooni	Ravi kestus säilitusannusega
Patsientidel pärast põlveliigese asendamise plaanilist operatsiooni	üks kapsel 110 mg dabigatraaneteksilaati	220 mg dabigatraaneteksilaati, kaks 110 mg kapslit üks kord ööpäevas	10 päeva
Patsientidel pärast puusaliigese asendamise plaanilist operatsiooni			28...35 päeva
<u>Annuse vähendamine soovitatav</u>			
Mõõduka neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens (<i>creatinine clearance</i> , CrCl) 30...50 ml/min)	üks kapsel 75 mg dabigatraaneteksilaati	150 mg dabigatraaneteksilaati, kaks 75 mg kapslit üks kord ööpäevas	10 päeva (põlveliigese asendamise operatsioon) või 28...35 päeva (puusaliigese asendamise operatsioon)
Patsiendid, kes saavad samaaegselt verapamiili*, amiodarooni, kinidiini			
Patsiendid vanuses 75 aastat või rohkem			

* Mõõduka neerukahjustusega patsiendid, keda ravitakse samaaegselt verapamiiliga, vt lõik „Patsientide erirühmad“.

Kui hemostaas ei ole tagatud, tuleb mõlema operatsiooni korral ravi alustamisega viivitada. Kui ravi ei alustata operatsiooni päeval, tuleb ravi alustada 2 kapsliga üks kord ööpäevas.

Neerufunktsiooni hindamine enne ravi dabigatraaneteksilaadiga ja selle ajal

Kõigil patsientidel ja eriti eakatel (> 75 aasta vanused), kuna selles vanuserühmas võib sageli esineda neerukahjustust:

- tuleb enne dabigatraaneteksilaadiga ravi alustamist hinnata neerufunktsiooni, arvutades välja kreatiniini kliirensi (CrCL), välistamaks raske neerukahjustusega patsiente (st CrCL < 30 ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2);
- tuleb neerufunktsiooni hinnata ka siis, kui ravi ajal kahtlustatakse neerufunktsiooni vähenemist (nt hüповoleemia ja dehüdratsiooni korral ning teatavate ravimite samaaegsel kasutamisel).

Neerufunktsiooni hindamiseks (CrCL väljendatuna ml/min) tuleb kasutada Cockcrofti-Gaulti meetodit.

Vahelejäänud annus

Soovitatav on jätkata dabigatraaneteksilaadi ülejäänud ööpäevaste annuste manustamist järgmisel päeval samal ajal.

Üksikannuste vahelejätmisel ei tohi võtta kahekordset annust.

Dabigatraaneteksilaadi manustamise lõpetamine

Dabigatraaneteksilaadiga ravi ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata. Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid ühendust oma raviarstiga, kui neil tekivad seedetrakti sümptomid, nt düspepsia (vt lõik 4.8).

Üleviimine

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt parenteraalsele antikoagulandile
Enne dabigatraaneteksilaadilt parenteraalsele antikoagulandile üleminekut on soovitatav jätta pärast dabigatraaneteksilaadi viimase annuse manustamist vahele 24-tunnine intervall (vt lõik 4.5).

Parenteraalselt antikoagulandilt dabigatraaneteksilaadile
Parenteraalse antikoagulandi kasutamine tuleb lõpetada ning dabigatraaneteksilaadiga ravi tuleb alustada 0...2 tundi enne antikoagulandi järgmise annuse manustamiseks ettenähtud aega või püsiravi (nt intravenoosne fraksioneerimata hepariin (*unfractionated heparin*, UFH)) korral antikoagulandi ärajätmise ajal (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (CrCL < 30 ml/min) patsientidel on dabigatraaneteksilaadiga ravi vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Mõõduka neerukahjustusega (CrCL 30...50 ml/min) patsientidel on soovitatav annust vähendada (vt eespool tabel 1 ja lõigud 4.4 ja 5.1).

Dabigatraaneteksilaadi samaaegne kasutamine kergele kuni mõõdukate P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega, st amiodarooni, kinidiini või verapamiiliga

Annust tuleb vähendada, nagu näidatud tabelis 1 (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5). Sellisel juhul tuleb dabigatraaneteksilaati ja neid ravimeid võtta samal ajal.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel, keda ravitakse samaaegselt verapamiiliga, tuleb kaaluda dabigatraaneteksilaadi annuse vähendamist 75 mg-ni ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eakad

Üle 75-aastastel eakatel patsientidel on soovitatav annust vähendada (vt eespool tabel 1 ja lõigud 4.4 ja 5.1).

Kehakaal

Patsientidel kehakaaluga alla 50 kg või üle 110 kg on kliiniline kogemus soovitatava annustamise korral väga piiratud. Olemasolevatest kliinilistest ja kineetika andmetest tulenevalt ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2), kuid tähelepanelik kliiniline jälgimine on soovitatav (vt lõik 4.4).

Sugu

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub dabigatraaneteksilaadi asjakohane kasutus lastel järgneval näidustusel: VTE primaarne preventatsioon patsientidel, kellele on tehtud plaaniline kogu puusaliigese või kogu põlveliigese kirurgiline asendamine.

VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel

VTE ravi korral lastel peab ravi alustamisele eelnema ravi parenteraalse antikoagulandiga vähemalt 5 päeva jooksul. VTE taastekke ennetamiseks tuleb ravi alustada pärast eelmise ravi lõppu.

Dabigatraaneteksilaadi kapsleid tuleb võtta kaks korda ööpäevas, üks annus hommikul ja teine annus õhtul, iga päev ligikaudu samal ajal. Manustamiste vaheline periood peab olema võimalikult lähedal 12 tunnile.

Dabigatraaneteksilaadi kapslite soovitatav annus põhineb patsiendi kehakaalul ja vanusel, nagu on näidatud tabelis 2. Ravi jooksul tuleb annust kohandada kehakaalu ja vanuse järgi.

Kehakaalu ja vanuse puhul, mida annustamistabelis ei ole loetletud, ei ole võimalik annustamissoovitusi anda.

Tabel 2. Dabigatraaneteksilaadi ühekordsed ja ööpäevased koguannused milligrammides (mg) patsiendi kehakaalu järgi kilogrammides (kg) ja vanuse järgi aastates

Kehakaal/vanus		Ühekordne annus mg	Ööpäevane koguannus mg
Kehakaal kg	Vanus aastates		
11...< 13	8...< 9	75	150
13...< 16	8...< 11	110	220
16...< 21	8...< 14	110	220
21...< 26	8...< 16	150	300
26...< 31	8...< 18	150	300
31...< 41	8...< 18	185	370
41...< 51	8...< 18	220	440
51...< 61	8...< 18	260	520
61...< 71	8...< 18	300	600
71...< 81	8...< 18	300	600
> 81	10...< 18	300	600

Ühekordsed annused, milleks on vajalik mitme kapsli kombinatsioon:

- 300 mg: kaks 150 mg kapslit või neli 75 mg kapslit
- 260 mg: üks 110 mg ja 150 mg kapsel või üks 110 mg ja kaks 75 mg kapslit
- 220 mg: kaks 110 mg kapslit
- 185 mg: üks 75 mg ja üks 110 mg kapsel
- 150 mg: üks 150 mg kapsel või kaks 75 mg kapslit

Neerufunktsiooni hindamine enne ravi ja selle ajal

Enne ravi alustamist tuleb Schwartzi valemiga (kohalikust laborist tuleb kontrollida, millist meetodit kreatiniini määramiseks kasutatakse) hinnata hinnangulist glomerulaarfiltratsiooni kiirust (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR).

Lastel, kelle eGFR on < 50 ml / min / 1,73 m² on ravi dabigatraaneteksilaadiga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Patsiente, kelle eGFR on ≥ 50 ml / min / 1,73 m², tuleb ravida annusega vastavalt tabeli 2 järgi.

Teatud kliinilistes olukordades, kui kahtlustatakse, et neerufunktsioon võib väheneda või halveneda (nt hüповoleemia ja dehüdratsiooni korral ning teatavate ravimite samaaegsel kasutamisel jne), tuleb ravi ajal hinnata neerufunktsiooni.

Kasutamise kestus

Ravi kestus tuleb kohandada individuaalselt, hinnates ravist saadavat kasu ja riske.

Vahelejäänud annus

Kui dabigatraaneteksilaadi annus jäi eelmisel korral võtmata, siis võib selle siiski võtta kuni 6 tundi enne järgmise plaanilise annuse manustamist. Kui järgmise plaanilise annuse manustamiseni on jäänud vähem kui 6 tundi, tuleb vahelejäänud annus jätta võtmata.

Üksikannuste vahelejätmisel ei tohi kunagi võtta kahekordset annust.

Dabigatraaneteksilaadi manustamise lõpetamine

Ravi dabigatraaneteksilaadiga ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata. Patsiente või nende hooldajaid tuleb juhendada, et nad võtaksid ühendust raviarstiga, kui patsiendil tekivad seedetrakti sümptomid, nt düspepsia (vt lõik 4.8).

Üleviimine

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt parenteraalsele antikoagulandile

Enne dabigatraaneteksilaadilt parenteraalsele antikoagulandile üleminekut on soovitatav jätta pärast viimase annuse manustamist vahele 12-tunnine intervall (vt lõik 4.5).

Parenteraalselt antikoagulandilt dabigatraaneteksilaadile

Parenteraalse antikoagulandi kasutamine tuleb lõpetada ning dabigatraaneteksilaadiga ravi tuleb alustada 0...2 tundi enne antikoagulandi järgmise annuse manustamiseks ettenähtud aega või püsiravi (nt intravenoosne fraksioneerimata hepariin (*unfractionated heparin*, UFH)) korral antikoagulandi ärajätmise ajal (vt lõik 4.5).

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt K-vitamiini antagonistidele (*vitamin K antagonist*, VKA) Patsiendid peavad alustama VKA-ga ravi 3 päeva enne dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist. Kuna dabigatraaneteksilaat võib mõjutada rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR), siis kajastab INR VKA toimet paremini alles vähemalt 2 päeva pärast dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist. Seniks tuleb INR-i väärtusi tõlgendada ettevaatusega.

VKA-lt dabigatraaneteksilaadile

VKA-ga ravi tuleb lõpetada. Dabigatraaneteksilaati võib manustada niipea, kui INR on < 2,0.

Manustamisviis

See ravimpreparaat on suukaudseks kasutamiseks.

Kapsleid võib manustada koos toiduga või ilma. Kapslid tuleb alla neelata tervelt koos klaasitäie veega, mis soodustab ravimi jõudmist makku.

Patsiente tuleb juhendada kapslit mitte avama, kuna see võib suurendada veritsusriski (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Raske neerukahjustusega (CrCL < 30 ml/min) täiskasvanud patsiendid
- eGFR < 50 ml / min / 1,73 m² lastel
- Aktiivne kliiniliselt oluline veritsus

Kahjustus või seisund, kui seda peetakse suure veritsuse oluliseks ohuteguriks. See võib olla muu hulgas olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; suure veritsusriskiga pahaloomuliste kasvujate olemasolu; hiljutine peaaaju või seljaaju trauma; hiljutine peaaaju, seljaaju või silma operatsioon; hiljutine koljusisene verejooks; diagnoositud või oletatavad ösofageaalsed vaariks; arteriovenoossed väärarendid; vaskulaarsed aneurüsmid või suured intraspinaalsed või intratserebraalsed vaskulaarsed hälbed

- Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nagu nt fraksioneerimata hepariin (UFH), madalmolekulaarsed hepariinid (enoksapariin, daltepariin jms), hepariini derivaadid (fondaparinux jms), suukaudsed antikoagulandid (varfariin, rivaroksabaan, apiksabaan jms), välja arvatud spetsiifilistes olukordades. Need on antikoagulantravilt üleviimine (vt lõik 4.2),

kui UFH-d manustatakse selliste annustena, mis on vajalikud tsentraalse venoosse kateetri või arteriaalse kateetri avatuse säilitamiseks, või kui UFH-d manustatakse kodade virvendusarütmia raviks tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõik 4.5)

- Maksakahjustus või -haigus, mis võib mõjutada elulemust
- Samaaegne ravi järgmiste tugeva toimega P-gp inhibiitoritega: süsteemne ketokonasool, tsüklosporiin, itrakonasool, dronedaroon ja glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuste kombinatsioon (vt lõik 4.5)
- Südameklapi protees, mis vajab ravi antikoagulandiga (vt lõik 5.1)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hemorraagia risk

Dabigatraanetekstilaati tuleb kasutada ettevaatlikult suurenenud veritsusriskiga seisundite puhul või olukordades, kus kasutatakse samaaegselt hemostaasi mõjustavaid ravimpreparaate, mis pärsivad trombotsüütide agregatsiooni. Ravi ajal võib veritsus esineda suvalises kohas. Seletamatule hemoglobiinisisalduse ja/või hematokriti näidu vähenemisele või vererõhu langusele peab järgnema veritsuskoha otsing.

Eluohtliku või ravile allumatu verejooksu korral täiskasvanud patsientidel, kui on vajalik dabigatraani hüübimisvastase toime kiire tühistamine, on saadaval spetsiifiline toime tühistaja idarutsizumab. Idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud. Hemodialüüs võib dabigatraani eemaldada. Täiskasvanud patsientide puhul on muud võimalused värske täisveri või värske külmutatud plasma, hüübimisfaktori kontsentraat (aktiveeritud või aktiveerimata), rekombinantne VIIa faktor või trombotsüütide kontsentraadid (vt ka lõik 4.9).

Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite, nt klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe (ASH) või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamine, aga ka ösofagiidi, gastriidi või gastroösofagealse reflukshaiguse olemasolu suurendab seedetrakti veritsuse riski.

Riskitegurid

Tabelis 3 esitatakse kokkuvõetuna tegurid, mis võivad hemorraagia riski suurendada.

Tabel 3. Tegurid, mis võivad hemorraagia riski suurendada

	Riskitegur
Farmakodünaamika ja kineetika tegurid	Vanus ≥ 75 aastat
Tegurid, mis suurendavad dabigatraani kontsentratsiooni plasmas	<p><u>Tähtsad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mõõdukas neerukahjustus täiskasvanud patsientidel (CrCL 30...50 ml/min) • Tugeva toimega P-gp inhibiitorid (vt lõigud 4.3 ja 4.5) • Samaaegne ravi kerge kuni mõõduka toimega P-gp inhibiitoriga (nt amiodaroon, verapamiil, kinidiin ja tikagrelor, vt lõik 4.5) <p><u>Vähemtähtsad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Väike kehakaal (< 50 kg) täiskasvanud patsientidel

Farmakodünaamilised koostoimed (vt lõik 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASH ja muud trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, nt klopidogreel • MSPVA-d • Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (<i>selective serotonin re-uptake inhibitor</i>, SSRI) või selektiivsed serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (<i>selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor</i>, SNRI) • Muud ravimpreparaadid, mis võivad mõjutada hemostaasi
Haigused/protseduurid, millega kaasnevad erilised hemorraagia riskid	<ul style="list-style-type: none"> • Kaasasündinud või omandatud hüübivushäired • Trombotsütopeenia või trombotsüütide funktsioonihäired • Hiljutine biopsia, suur trauma • Bakteriaalne endokardiit • Ösofagiit, gastriit või gastroösofageaalne refluks

Alla 50 kg kaaluvate täiskasvanud patsientide kohta on andmed piiratud (vt lõik 5.2).

Dabigatraaneteksilaadi samaaegset kasutamist P-gp inhibiitoritega ei ole lastel uuritud, kuid see võib suurendada veritsusriski (vt lõik 4.5).

Ettevaatusabinõud hemorraagia riski korral ja selle ravi

Veritsusega seotud tüsistuste ravi vt ka lõik 4.9.

Kasu/riski hindamine

Kahjustuste, haigusseisundite, protseduuride ja/või farmakoteraapia (nagu MSPVA-d, trombolüütikumid, SSRI-d ja SNRI-d, vt lõik 4.5) olemasolu, mis suurendab oluliselt suurte verejooksude ohtu, vajab hoolikat kasulikkuse ja riskide hindamist. Dabigatraaneteksilaati tohib kasutada ainult siis, kui kasulikkus ületab veritsusriskid.

Riskiteguritega laste, sh ägeda meningiidi, entsefaliidi ja intrakraniaalse abstsessiga patsientide (vt lõik 5.1) kohta on kliinilised andmed piiratud. Nendele patsientidele tohib dabigatraaneteksilaati manustada vaid siis, kui eeldatav kasulikkus on suurem kui veritsusriskid.

Tähelepanelik kliiniline jälgimine

Kogu raviperioodi jooksul soovitatakse patsienti tähelepanelikult jälgida verejooksude või aneemia nähtude suhtes, eriti kombineeritud riskitegurite puhul (vt tabel 3 eespool). Erilise ettevaatusega tuleb toimida dabigatraaneteksilaadi koosmanustamisel verapamiili, amiodarooni, kinidiini või klaritromütsiiniga (P-gp inhibiitorid) ja eriti veritsuste esinemisel, iseäranis patsientidel, kellel on vähenenud neerufunktsioon (vt lõik 4.5).

Tähelepanelik jälgimine verejooksude sümptomite suhtes on soovitatav patsientidel, keda ravitakse samaaegselt MSPVA-dega (vt lõik 4.5).

Dabigatraaneteksilaadi manustamise lõpetamine

Patsiendid, kellel areneb äge neerupuudulikkus, peavad lõpetama dabigatraaneteksilaadi kasutamise (vt ka lõik 4.3).

Tugevate veritsuste korral tuleb ravi lõpetada, tuleb leida veritsuse allikas ja täiskasvanud patsientidel võib kaaluda spetsiifilise toime tühistaja (idarutsizumab) kasutamist. Idarutsizumabi efektiivsus ja

ohutus lastel ei ole tõestatud. Hemodialüüs võib dabigatraani eemaldada.

Prootonpumba inhibiitorite kasutamine

Seedetrakti veritsuse vältimiseks võib kaaluda prootonpumba inhibiitori (PPI) manustamist. Lastel tuleb järgida prootonpumba inhibiitorite kohalikke soovitusi.

Laboratoorsed koagulatsiooniparameetrid

Kuigi selle ravimpreparaadi puhul ei ole tavaliselt vajalik rutiinne antikoagulatiivse toime jälgimine, võib täiendavate riskitegurite olemasolu korral olla dabigatraani liiga suure kontsentratsiooni tuvastamisel kasu dabigatraaniga seotud antikoagulatsiooni mõõtmisest.

Lahjendatud trombiini aeg (*diluted thrombin time, dTT*), ekariini hüübivusaeg (*ecarin clotting time, ECT*) ja aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (*activated partial thromboplastin time, aPTT*) võivad anda kasulikku informatsiooni, kuid analüüside vaheliste erinevuste tõttu tuleb tulemusi tõlgendada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Dabigatraanetektsilaati manustavatel patsientidel on rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio, INR*) analüüs ebausaldusväärne, mistõttu on teatatud valepositiivsetest INR-i suurenemistest. Seega ei tohi INR-i analüüse teha.

Tabelis 4 on täiskasvanud patsientide jaoks esitatud koagulatsioonianalüüsi läviväärtused väikseima kontsentratsiooni juures, mida võib seostada suurenenud veritsusriskiga. Vastavad läviväärtused lastel ei ole teada (vt lõik 5.1).

Tabel 4. Koagulatsioonianalüüsi läviväärtused täiskasvanud patsientide jaoks väikseima kontsentratsiooni juures, mida võib seostada suurenenud veritsusriskiga

Analüüs (minimaalne kontsentratsioon)	Läviväärtus
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-kordne normi ülempiir]	Andmed puuduvad
aPTT [x-kordne normi ülempiir]	> 1,3
INR	Ei tohi teha

Fibrinolüütiliste ravimite kasutamine ägeda isheemilise insuldi raviks

Patsientide puhul, kelle dTT, ECT ega aPTT ei ületa kohalike referentsväärtuste vahemiku järgi normi ülempiiri (*upper limit of normal, ULN*), võib ägeda isheemilise insuldi raviks kaaluda fibrinolüütiliste ravimite kasutamist.

Operatsioonid ja sekkumised

Dabigatraanetektsilaati manustavatel patsientidel, kes lähevad operatsioonile või invasiivsetele protseduuridele, esineb suurenenud veritsusrisk. Seega võib kirurgiliste sekkumiste puhul vajalikuks osutuda dabigatraanetektsilaadiga ravi ajutine lõpetamine.

Ravi ajutisel lõpetamisel seoses sekkumistega tuleb olla ettevaatlik ja õigustatud on antikoagulatsiooni jälgimine. Neerupuudulikkusega patsientidel võib dabigatraani kliirens kesta kauem (vt lõik 5.2). Seda tuleb arvesse võtta enne igasuguseid protseduure. Sellistel juhtudel võib koagulatsioonianalüüs (vt lõigud 4.4 ja 5.1) aidata välja selgitada, kas hemostaas on ikka veel kahjustatud.

Erakorraline operatsioon või vältimatud protseduurid

Ravi dabigatraanetektsilaadiga tuleb ajutiselt lõpetada. Kui on vajalik hüübimisvastase toime kiire tühistamine, on täiskasvanud patsientide jaoks saadaval spetsiifiline dabigatraani toime tühistaja (idarutsizumab). Idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud. Hemodialüüs võib dabigatraani eemaldada.

Dabigatraani toime tühistamine eksponeerib patsiendid nende põhihaigusega seotud tromboosiriskile. Dabigatraaneteksiladiga ravi võib taasalustada 24 tundi pärast idarutsizumabi manustamist, kui patsient on kliiniliselt stabiilne ning on saavutatud adekvaatne hemostaas.

Subakuutsed operatsioonid/sekkumised

Ravi dabigatraaneteksiladiga tuleb ajutiselt lõpetada. Operatsiooni/interventsiooni tuleb võimaluse korral edasi lükata vähemalt kuni 12 tundi pärast viimase annuse manustamist. Kui operatsiooni ei ole võimalik edasi lükata, võib suureneha veritsusrisk. Tuleb kaaluda, kas suurem on võimaliku veritsuse või sekkumise edasilükkamise risk.

Plaaniline operatsioon

Ravi dabigatraaneteksiladiga tuleb võimaluse korral lõpetada vähemalt 24 tundi enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure. Suurema veritsusriskiga patsientidel või suure operatsiooni korral, kus võib olla vajalik täielik hemostaas, tuleb kaaluda dabigatraaneteksiladiga ravi lõpetamist 2...4 päeva enne operatsiooni.

Tabelis 5 on kokkuvõetult esitatud täiskasvanud patsientide ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure.

Tabel 5. Täiskasvanud patsientide ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure

Neerufunktsioon (CrCL ml/min)	Hinnanguline poolväärtusaeg (tunnid)	Ravi dabigatraaneteksiladiga tuleb lõpetada enne plaanilist operatsiooni	
		Suur veritsusrisk või suur operatsioon	Standardne risk
≥ 80	~13	2 päeva varem	24 tundi varem
≥ 50...< 80	~15	2...3 päeva varem	1...2 päeva varem
≥ 30...< 50	~18	4 päeva varem	2...3 päeva varem (> 48 tunni)

Laste ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6. Laste ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure

Neerufunktsioon (eGFR ml / min / 1,73 m ²)	Dabigatraaniga ravi lõpetamine enne plaanilist operatsiooni
> 80	24 tundi varem
50...80	2 päeva varem
< 50	Neid patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.3).

Spinaalanesteesia/epiduraalanesteesia/lumbaalpunktsioon

Sellised protseduurid nagu spinaalanesteesia võivad vajada täielikku hemostaatilist funktsiooni.

Spinaal- või epiduraalhematoomi risk võib suureneha traumaatilise või korduva punkteerimise tagajärjel ja epiduraalkateetrite pikaajalisel kasutamisel. Pärast kateetri eemaldamist peab enne dabigatraaneteksiladiga esimese annuse manustamist mööduma vähemalt 2 tundi. Need patsiendid vajavad sagedast jälgimist spinaal- või epiduraalhematoomi neuroloogiliste sümptomite suhtes.

Postoperatiivne faas

Pärast invasiivset protseduuri või kirurgilist sekkumist tuleb ravi dabigatraaneteksiladiga võimalikult kiiresti jätkata, niipea kui kliiniline olukord seda lubab ja on kindlaks tehtud piisav hemostaas.

Veritsusriskiga patsiente või patsiente, kellel on risk ravimi liiga suure kontsentratsiooni tekkeks, eriti

vähenenud neerufunktsiooniga patsiente (vt ka tabel 3), tuleb ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kirurgilise suremuse suure riskiga ja trombemboolia riski püsitemuritega patsiendid

Nende patsientide kohta on dabigatraaneteksilaadi efektiivsus- ja ohutusandmed piiratud, seega tuleb neid ravida ettevaatusega.

Reieluukaela murru kirurgiline ravi

Puuduvad andmed dabigatraaneteksilaadi kasutamise kohta patsientidel, kellele tehakse reieluukaela murru korral kirurgilist ravi, seetõttu seda ravi ei soovitata.

Maksakahjustus

Peamistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kelle maksaensüümide aktiivsus oli > 2 ULN. Selle patsientide alarühmaga puudub ravikogemus, mistõttu dabigatraaneteksilaati ei soovitata selles erirühmas kasutada. Vastunäidustuseks on maksakahjustus või maksahaigus, mis võib olla eluohtlik (vt lõik 4.3).

Koostoime P-gp indutseerijatega

Samaaegne manustamine koos P-gp indutseerijatega põhjustab eeldatavasti dabigatraani kontsentratsiooni vähenemist plasmas, mistõttu seda tuleb vältida (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (DOACs), sealhulgas dabigatraaneteksilaat, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja kellel diagnoositakse antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kelle kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardioliipinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud korduva tromboosi juhtude suurema esinemissagedusega võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

Aktiivse vähktõvega patsiendid (VTE lastel)

Aktiivse vähktõvega laste kohta on efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud.

Lapsed

Mõnedel väga spetsiifiliste seisunditega, nt imendumist mõjutada võivad peensoolehaigused, lastel tuleb kaaluda parenteraalselt manustatavate antikoagulantide kasutamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed transporteritega

Dabigatraaneteksilaat on väljutustransporteri P-gp substraat. Samaaegsel P-gp inhibiitorite (vt tabel 7) manustamisel on oodata dabigatraani kontsentratsiooni suurenemist plasmas.

Dabigatraani koosmanustamisel tugevate P-gp inhibiitoritega on vajalik – kui pole spetsiifiliselt teisiti kirjeldatud – tähelepanelik kliiniline jälgimine (jälgimine veritsuse või aneemia nähtude suhtes). Annuste vähendamine võib olla vajalik kooskasutamisel teatavate P-gp inhibiitoritega (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

Tabel 7. Koostoimed transporteritega

P-gp inhibiitorid

Samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Ketokonasool	Ketokonasool suurendas pärast ühekordse suukaudse 400 mg annuse manustamist dabigatraani $AUC_{0...∞}$ ja C_{max} koguväärtusi vastavalt 2,38 korda ja 2,35 korda ja pärast 400 mg ketokonasooli korduvat suukaudset manustamist üks kord ööpäevas vastavalt 2,53 korda ja 2,49 korda.
Dronedaroon	Kui dabigatraaneteksilati manustati dronedarooniga samaaegselt, suurenesid dabigatraani $AUC_{0...∞}$ ja C_{max} koguväärtused pärast mitmekordset dronedarooni 400 mg annuse manustamist kaks korda ööpäevas vastavalt ligikaudu 2,4 korda ja 2,3 korda ja pärast dronedarooni ühekordse annuse 400 mg manustamist vastavalt ligikaudu 2,1 korda ja 1,9 korda.
Itrakonasool, tsüklosporiin	<i>In vitro</i> tulemuste põhjal võib eeldada sarnast toimet nagu ketokonasooli kasutamisel.
Glekapreviir/pibrentasviir	On täheldatud, et dabigatraaneteksiladi samaaegne kasutamine P-gp inhibiitorite glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuste kombinatsiooniga suurendab dabigatraani kontsentratsiooni ja võib suurendada veritsusriski.
<i>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav</i>	
Takroliimus	<i>In vitro</i> on takroliimusel avastatud samasuguse tugevusastmega, P-gp-d inhibeeriv toime nagu itrakonoolil ja tsüklosporiinil. Dabigatraaneteksilati ei ole koos takroliimusega kliiniliselt uuritud. Ometi viitavad piiratud kliinilised andmed teise P-gp substraadiga (everoliimus) asjaolule, et takroliimus inhibeerib P-gp-d vähemal määral,
kui on täheldatud tugevate P-gp inhibiitorite puhul.	
<i>Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4)</i>	
Verapamiil	Dabigatraaneteksiladi (150 mg) koosmanustamisel suukaudse verapamiiliga suurenesid dabigatraani C_{max} ja AUC, kuid selle muutuse suurusjärg oleneb verapamiili ravimvormist ja manustamise ajastusest (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Dabigatraani ekspositsiooni olulisimat suurenemist täheldati verapamiili toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi esmakordsel manustamisel üks tund enne dabigatraaneteksiladi võtmist (C_{max} suurenes ligikaudu 2,8 korda ja AUC ligikaudu 2,5 korda). Toime vähenes progresseeruvalt verapamiili toimeainet aeglaselt vabastava ravimvormi manustamisel (C_{max} suurenes ligikaudu 1,9 korda ja AUC ligikaudu 1,7 korda) või verapamiili korduvate annuste manustamisel (C_{max} suurenes ligikaudu 1,6 korda ja AUC ligikaudu 1,5 korda). Mingit märkimisväärset koostoimet ei täheldatud verapamiili manustamisel 2 tundi pärast dabigatraaneteksilati (C_{max} suurenes ligikaudu 1,1 korda ja AUC ligikaudu 1,2 korda). See on seletatav dabigatraani imendumise lõpule jõudmisega 2 tunni möödumisel.
Amiodaroon	Dabigatraaneteksiladi koosmanustamisel amiodarooni ühekordse suukaudse annusega 600 mg ei muutunud oluliselt amiodarooni ega tema aktiivse metaboliidi DEA imendumise ulatus ega kiirus. Dabigatraani AUC ja C_{max} suurenesid vastavalt ligikaudu 1,6 ja 1,5 korda. Arvestades amiodarooni pika poolväärtusajaga, võivad potentsiaalsed koostoimed avalduda mitme nädala jooksul pärast amiodarooniga ravi lõpetamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kinidiin	Kinidiini anti 200 mg annusena iga teise tunni järel kuni koguannuseni 1000 mg. Dabigatraaneteksilaaati anti kaks korda ööpäevas kolmel järjestikusel päeval, kolmandal päeval kas koos kinidiiniga või ilma selleta. Kinidiini samaaegse manustamise korral suurenesid dabigatraani $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ keskmiselt vastavalt 1,53 korda ja 1,56 korda (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Klaritromütsiin	Klaritromütsiini (500 mg 2 korda ööpäevas) manustamisel koos dabigatraaneteksilaaadiga tervetele vabatahtlikele suurenesid AUC ligikaudu 1,19 korda ja C_{max} ligikaudu 1,15 korda.
Tikagreloor	<p>Dabigatraaneteksilaaadi ühekordse 75 mg annuse koosmanustamisel tikagreloori 180 mg küllastusannusega suurenesid dabigatraani AUC ja C_{max} vastavalt 1,73 korda ja 1,95 korda. Pärast tikagreloori korduvate 90 mg annuste manustamist kaks korda ööpäevas suurenevad dabigatraani ekspositsiooni C_{max} ja AUC vastavalt 1,56 korda ja 1,46 korda.</p> <p>Tikagreloori 180 mg küllastusannuse samaaegsel manustamisel 110 mg dabigatraaneteksilaaadiga (püsikontsentratsiooni puhul) suurenesid dabigatraani $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ vastavalt 1,49 korda ja 1,65 korda võrreldes dabigatraaneteksilaaadi monoterapiaga. Tikagreloori 180 mg küllastusannuse manustamisel 2 tundi pärast dabigatraaneteksilaaadi 110 mg annuse manustamist (püsikontsentratsiooni puhul) suurenesid dabigatraani $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ vähem, vastavalt 1,27 korda ja 1,23 korda võrreldes dabigatraaneteksilaaadi monoterapiaga. Tikagrelooriga ravi alustamisel soovitatakse manustada küllastusannus sellise ajalise nihkega.</p> <p>Tikagreloori 90 mg annuse manustamisel 2 korda ööpäevas</p>

	(säilitusannus) samaaegselt 110 mg dabigatraaneteksilaadiga suurenesid dabigatraani korrigeeritud $AUC_{t,ss}$ ja $C_{max,ss}$ vastavalt 1,26 ja 1,29 korda võrreldes dabigatraaneteksilaadi monoterapiaga.
Posakonasool	Ka posakonasool inhibeerib mingil määral P-gp-d, kuid seda ei ole kliiniliselt uuritud. Dabigatraaneteksilaadi ja posakonasooli koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.
<i><u>P-gp indutseerijad</u></i>	
<i>Samaaegset kasutamist tuleb vältida</i>	
Nt rifampitsiin, naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamasepiin või fenütoiin	Samaaegne manustamine põhjustab oodatavasti dabigatraani kontsentratsiooni vähenemist. Uuritava indutseerija rifampitsiini eelnev manustamine annustes 600 mg üks kord ööpäevas 7 päeva vältel vähendas dabigatraani maksimaalset ja üldekspositsiooni vastavalt 65,5% ja 67% võrra. Pärast rifampitsiiniga ravi lõppu vähenes 7. päevaks indutseeriv toime ja jõudis dabigatraani ekspositsiooni referentsväärtuse lähedale. Pärast järgmist 7 päeva täiendavat biosaadavuse suurenemist ei täheldatud.
<i><u>Proteaasi inhibiitorid, nagu ritonaviir</u></i>	
<i>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav</i>	
Nt ritonaviir ja selle kombinatsioonid muude proteaasi inhibiitoritega	Need avaldavad toimet P-gp-le (kas inhibeerides või indutseerides). Neid ei ole uuritud, mistõttu neid ei soovitata kasutada samaaegselt dabigatraaneteksilaadiga.
<i><u>P-gp substraat</u></i>	
Digoksiin	Uuringus, mis tehti 24 tervel uuritaval ja milles dabigatraaneteksilaati manustati samaaegselt digoksiiniga, ei täheldatud mingeid muutusi digoksiini toimes ega kliiniliselt olulisi muutusi dabigatraani ekspositsioonis.

Antikoagulandid ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid

Seni puuduvad kogemused või kogemus on piiratud järgmiste ravimitega, mis võivad dabigatraaneteksilaadiga samaaegsel kasutamisel suurendada veritsusriski: antikoagulandid, nt fraktsioneerimata hepariin (UFH), väikse molekulmassiga hepariinid (*low molecular weight heparin*, LMWH) ja hepariini derivaadid (fondaparinux, desirudiin), trombolüütilised ravimid ja K-vitamiini antagonistid, rivaroksabaan või muud suukaudsed antikoagulandid (vt lõik 4.3) ning trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid, nt GPIIb/IIIa retseptorite antagonistid, tiklopidiin, prasugreel, tikagreloor, dekstraan ja sulfiinpürasoon (vt lõik 4.4).

UFH-d tohib manustada sellistes annustes, mis on vajalikud tsentraalsete venoosete või arteriaalsete püsikateetrite avatuna hoidmiseks või kodade virvendusarütmia raviks tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõik 4.3).

Tabel 8. Koostoimed antikoagulantide ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimitega

MSPVA-d	Lühiajaliseks analgeesiaks manustatud MSPVA-de puhul ei ole ilmnenud seost veritsusriski suurenemisega, kui nendega samaaegselt manustatakse dabigatraaneteksilaati. Pikaajalisel kasutamisel III faasi kliinilises uuringus, milles võrreldi dabigatraani ja varfariini insuldi ennetamisel kodade virvendusarütmia patsientidel (RE-LY), suurendasid MSPVA-d veritsusriski ligikaudu 50% võrra nii dabigatraaneteksilaadi kui ka varfariini puhul.
Klopidogreel	Noortel tervetel meessoost vabatahtlikel ei põhjustanud dabigatraaneteksilaadi ja klopidogreeli samaaegne manustamine kapillaarse veritsusaja pikenemist võrreldes klopidogreeli monoterapiaga. Lisaks sellele jäid dabigatraani $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ ning dabigatraani koaguleeriv toime või klopidogreeli toimele viitav trombotsüütide agregatsioon kombineeritud ravi ja vastavate monoterapiate võrdluses praktiliselt muutumatuks. Klopidogreeli 300 mg või 600 mg küllastusannuste manustamisel suurenesid dabigatraani $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ ligikaudu 30...40% võrra (vt lõik 4.4).
ASH	ASH ja 150 mg dabigatraaneteksilaadi samaaegne manustamine kaks korda ööpäevas võib suurendada 81 mg ja 325 mg ASH puhul mis tahes veritsuste riski vastavalt 12...18% võrra ja 24% võrra (vt lõik 4.4).
LMWH	LMWH-de, nt enoksapariin, ja dabigatraaneteksilaadi samaaegset kasutamist ei ole spetsiifiliselt uuritud. Pärast üleviimist 3-päevasel ravilt enoksapariiniga annustes 40 mg üks kord ööpäevas subkutaanselt oli dabigatraani ekspositsioon 24 tundi pärast enoksapariini viimase annuse manustamist veidi väikesem kui pärast dabigatraaneteksilaadi (ühikordne 220 mg annus) monoterapiat. Pärast dabigatraaneteksilaadi manustamist enoksapariini eelravi järgselt täheldati FXa/FIIa vastase toime suurenemist võrreldes dabigatraaneteksilaadi monoterapiaga. Arvatakse, et see on tingitud enoksapariiniga ravi ülekanduvast toimest, ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. Eelravi enoksapariiniga ei muutnud oluliselt muude dabigatraaniga seotud antikoagulatsioonianalüüside tulemusi.

Muud koostoimed

Tabel 9. Muud koostoimed

<i>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) või selektiivsed serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)</i>	
SSRI-d, SNRI-d	III faasi kliinilises uuringus, kus võrreldi dabigatraani ja varfariini insuldi ennetamisel kodade virvendusarütmia patsientidel (RE-LY), suurendasid SSRI-d ja SNRI-d veritsusriski kõigis ravirühmades.
<i>Mao pH-le toimet avaldavad ained</i>	
Pantoprasool	Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ja pantoprasooli samaaegsel manustamisel täheldati ligikaudu 30%-list dabigatraani AUC vähenemist. Kliinilistes uuringutes on koos dabigatraaneteksilaadiga Dabigatraaneteksilaat manustatud pantoprasooli ja muid PPI-sid ning ei täheldatud, et samaaegne ravi PPI-dega vähendaks dabigatraaneteksilaadi Dabigatraaneteksilaat efektiivsust.
Ranitidiin	Ranitidiini manustamine koos dabigatraaneteksilaadiga ei avaldanud kliiniliselt olulist toimet dabigatraani imendumise ulatusele.

Dabigatraaneteksilaadi ja dabigatraani metaboolse profiiliga seotud koostoimed

Dabigatraaneteksilaat ja dabigatraan ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümsüsteemi abil ning ei avalda *in vitro* toimet inimese tsütokroom P450 ensüümidele. Seetõttu ei ole oodata nendega seotud ravimite koostoimeid dabigatraaniga.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad dabigatraaneteksilaadiga Dabigatraaneteksilaat ravi ajal rasestumist vältima.

Rasedus

Dabigatraaneteksilaadi kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal andmeid.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne oht inimesele ei ole teada.

Dabigatraaneteksilaati ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Imetamine

Dabigatraani toime kohta rinnaga toidetavatele imikutele kliinilised andmed puuduvad.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada dabigatraaneteksilaadiga Dabigatraaneteksilaat ravi ajal.

Fertiilsus

Andmed inimeste kohta puuduvad.

Loomkatsetes täheldati toimet emasloomade fertiilsusele, mis avaldus implantatsioonide vähenemisenä ja implantatsioonieelse tiinuse katkemise sagenemisenä 70 mg/kg annuste (see on 5 korda suurem plasmakontsentratsioon kui patsientidel) manustamisel. Mingeid muid toimeid emasloomade fertiilsusele ei täheldatud. Mõju isasloomade fertiilsusele puudus. Rottidel ja küülikutel täheldati loote kehakaalu ja eluvõimelisuse vähenemist koos embrüonaalsete hälvete sagenemisega emasloomale toksiliste annuste manustamisel (see on 5...10 korda suurem plasmakontsentratsioon kui patsientidel). Pre- ja postnataalses uuringus täheldati lootesuremuse suurenemist emasloomale toksiliste annuste (annus, mis vastas 4 korda suuremale plasmakontsentratsioonile, kui oli patsientidel täheldatud) manustamisel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dabigatraaneteksilaat ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Dabigatraaneteksilaati on hinnatud kliinilistes uuringutes kokku ligikaudu 64 000 patsiendil, nendest ligikaudu 35 000 patsienti raviti dabigatraaneteksilaadiga.

Aktiivse kontrolliga VTE ennetamise uuringus raviti 6684 patsienti 150 mg või 220 mg dabigatraaneteksilaadiga ööpäevas.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on verejooksud, mis esinesid ligikaudu 14% patsientidest. Tugevate veritsuste (sh haavaveritsused) esinemissagedus on alla 2%.

Ehkki suurte või tugevate veritsuste esinemissagedus on kliinilistes uuringutes olnud harv, võib neid siiski esineda ning hoolimata asukohast võivad need põhjustada püsivat puuet, eluohtlikke või koguni letaalseid tagajärgi.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 10 on kõrvaltoimed liigitatud organsüsteemi klassi nimetuse ja esinemissageduse alusel, lähtuvalt järgmisest määratlusest: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 10. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass / eelistermin	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Hemoglobiinisisalduse vähenemine	Sage
Aneemia	Aeg-ajalt
Hematokriti väärtuse vähenemine	Aeg-ajalt
Trombotsütoopenia	Harv
Neutropeenia	Teadmata
Agranulotsütoos	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus ravimi suhtes	Aeg-ajalt
Anafülaktiline reaktsioon	Harv
Angioödem	Harv
Urtikaaria	Harv
Lööve	Harv
Kihelus	Harv
Bronhospasm	Teadmata
Närvisüsteemi häired	
Koljusisene verejooks	Harv
Vaskulaarsed häired	
Hematoom	Aeg-ajalt
Haava veritsus	Aeg-ajalt
Hemorraagia	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Ninaverejooks	Aeg-ajalt
Veriköha	Harv
Seedetrakti häired	
Seedetrakti verejooks	Aeg-ajalt
Pärasoole verejooks	Aeg-ajalt
Veritsevad hemorroidid	Aeg-ajalt
Kõhulahtisus	Aeg-ajalt
Iiveldus	Aeg-ajalt
Oksendamine	Aeg-ajalt
Seedetrakti haavand, sh söögitoru haavand	Harv
Gastroösofagiit	Harv
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Harv
Kõhuvalu	Harv
Düspepsia	Harv
Düsfaagia	Harv
Maksa ja sapiteede häired	
Maksafunktsiooni häire / kõrvalekaldeid maksafunktsiooni uuringutulemustes	Sage
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt

Hüperbilirubineemia	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Naha veritsus	Aeg-ajalt
Alopeetsia	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Hemartroos	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	
Urogenitaaltrakti veritsus, sh hematuuria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Süstekoha veritsus	Harv
Kateteriseerimiskoha veritsus	Harv
Verine eritus	Harv
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Traumaatiline verejooks	Aeg-ajalt
Protseduurijärgne hematoom	Aeg-ajalt
Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt
Protseduurijärgne eritus	Aeg-ajalt
Haavaeritus	Aeg-ajalt
Sisselõikekoha veritsus	Harv
Postoperatiivne aneemia	Harv
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid	
Haava drenaaž	Harv
Protseduurijärgne drenaaž	Harv

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Veritsusreaktsioonid

Farmakoloogilise toimeviisi tõttu võib dabigatraaneteksilaadi kasutamist seostada varjatud või nähtava veritsuse suurenenud riskiga mis tahes koes või organis. Nähud, sümptomid ja nende raskusaste (sh letaalne lõpe) erinevad veritsuse ja/või aneemia asukoha ja intensiivsuse või ulatuse osas. Kliinilistes uuringutes täheldati limaskesta verejooksu (nt seedetrakti, urogenitaaltrakti) pikaajalise dabigatraaneteksilaadiga ravi korral sagedamini kui K-vitamiini antagonistidega (*vitamin K antagonists*, VKA) ravimisel. Seetõttu on varjatud veritsuse tuvastamisel lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele abi ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsetest analüüsides. Veritsusrisk võib suureneda teatud patsientirühmades, nt mõõduka neerukahjustusega patsientidel ja/või patsientidel, kes saavad samaaegset hemostaasile toimet avaldavat ravi või tugeva toimega P-gp inhibiitoreid (vt lõik 4.4 „Hemorraagia risk“). Hemorraagilised tüsistused võivad avalduda nõrkuse, kahvatuse, pearingluse, peavalu või seletamatu tursena, düspnoe ja seletamatu šokina.

Dabigatraaneteksilaadi kasutamisel on teatatud teadaolevatest veritsusega seotud tüsistustest, nt kompartmentsündroom ja hüperperfusioonist tingitud äge neerupuudulikkus ning antikoagulandi kasutamise seotud nefropaatia patsientidel, kellel on selle teket soodustavad riskitegurid. Seetõttu tuleb iga antikoagulantravi saava patsiendi seisundi hindamisel arvestada hemorraagia võimalusega. Täiskasvanud patsientidele on kontrollimatu verejooksu korral dabigatraani jaoks saadaval spetsiifiline toime tühistaja idarutsizumab (vt lõik 4.9).

Tabelis 11 on esitatud patsientide arv (%), kellel esines kahes keskses kliinilises uuringus raviperioodil (VTE primaarse preventiooni näidustusel) pärast puusa- või põlveliigese kirurgilist asendamist kõrvaltoime veritsus, annuse järgi.

Tabel 11. Patsientide arv (%), kellel esines kõrvaltoime veritsus

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg N (%)	Dabigatraaneteksilaat 220 mg N (%)	Enoksapariin N (%)

Ravitud	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Tugev veritsus	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Mis tahes veritsus	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulotsütoos ja neutropeenia

Dabigatraaneteksilaadi kasutamisel pärast müügiloa väljastamist on väga harva teatatud agranulotsütoosist ja neutropeeniast. Kuna turuletulekujärgse seire ajal teatakse kõrvaltoimetest teadmata suurusega populatsioonides, ei saa nende esinemissagedust usaldusväärselt kindlaks teha. Hinnanguliselt teatati agranulotsütoosist sagedusega 7 juhtu 1 miljoni patsientaasta kohta ja neutropeeniast sagedusega 5 juhtu 1 miljoni patsientaasta kohta.

Lapsed

Dabigatraaneteksilaadi ohutust VTE ravi ja VTE taastekke ennetamise korral lastel uuriti kahes III faasi uuringus (DIVERSITY ning 1160.108). Dabigatraaneteksilaadiga on kokku ravitud 328 last. Patsientidele manustati dabigatraaneteksilaadi vanusekohase ravimvormi vanuse ja kehakaalu põhjal kohandatud annused.

Üldiselt eeldatakse, et laste ohutusprofiil on sama nagu täiskasvanutel.

Kõrvaltoimed esinesid kokku 26%-l lastest, kellele manustati dabigatraaneteksilaati VTE raviks ja VTE taastekke ennetamiseks.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 12 on näidatud laste VTE ravi ja VTE taastekke ennetamise uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed. Need on liigitatud organsüsteemi klassi nimetuse ja esinemissageduse alusel, lähtuvalt järgmisest määratlusest: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 12. Kõrvaltoimed

	Esinemissagedus
Organsüsteemi klass / eelistermin	VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Aneemia	Sage
Hemoglobiinisalduse vähenemine	Aeg-ajalt
Trombotsütopeenia	Sage
Hematokriti väärtuse vähenemine	Aeg-ajalt
Neutropeenia	Aeg-ajalt
Agranulotsütoos	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus ravimi suhtes	Aeg-ajalt
Lööve	Sage
Kihelus	Aeg-ajalt
Anafülaktiline reaktsioon	Teadmata
Angioödeem	Teadmata
Urtikaaria	Sage
Bronhospasm	Teadmata
Närvisüsteemi häired	
Koljusisene verejooks	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	
Hematoom	Sage

Hemorraagia	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Ninaverejooks	Sage
Veriköha	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	
Seedetrakti verejooks	Aeg-ajalt
Kõhuvalu	Aeg-ajalt
Kõhulahtisus	Sage
Düspepsia	Sage
Iiveldus	Sage
Pärasoole verejooks	Aeg-ajalt
Veritsevad hemorroidid	Teadmata
Seedetrakti haavand, sh söögitoru haavand	Teadmata
Gastroösofagiit	Aeg-ajalt
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Sage
Oksendamine	Sage
Düsfaagia	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	
Maksafunktsiooni häire / kõrvalekalded maksafunktsiooni uuringutulemustes	Teadmata
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage
Hüperbilirubineemia	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Naha veritsus	Aeg-ajalt
Alopeetsia	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Hemartroos	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	
Urogenitaaltrakti veritsus, sh hematuuria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Süstekoha veritsus	Teadmata
Kateteriseerimiskoha veritsus	Teadmata
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Traumaatiline verejooks	Aeg-ajalt
Sisselõikekoha veritsus	Teadmata

Veritsusreaktsioonid

Kahes III faasi uuringus lastel VTE ravi ja VTE taastekke ennetamise näidustusel esines 7 patsiendil (2,1%) suur verejooks, 5 patsiendil (1,5%) kliiniliselt oluline mittestuor veritsus ning 75 patsiendil (22,9%) väike veritsus. Veritsuste sagedus oli üldiselt kõige vanemas vanuserühmas (12...< 18 aastat 28,6%) suurem kui nooremates vanuserühmades (sünnist kuni < 2 aastat 23,3%; 2...< 12 aastat 16,2%). Hoolimata asukohast võivad suured või tõsised verejooksud põhjustada püsivat puuet, eluohtlikke või koguni letaalseid tagajärgi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovitavatest suuremate dabigatraaneteksilaadi annuste manustamine põhjustab patsiendil suuremat veritsusriski.

Üleannustamise kahtlusel võivad koagulatsioonianalüüsid aidata veritsusriski kindlaks määrata (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Kalibreeritud kvantitatiivne dTT analüüs või korduvad dTT mõõtmised võimaldavad ennustada aega kuni dabigatraani teatavate kontsentratsioonide saabumiseni (vt lõik 5.1) – ka siis, kui on võetud täiendavad meetmed, nt dialüüs.

Liigse antikoagulatsiooni korral võib vajalikuks osutuda dabigatraaneteksilaadiga ravi katkestamine. Kuna dabigatraan eritub eeskätt neerude kaudu, tuleb tagada piisav diurees. Kuna dabigatraan seondub valkudega vähesel määral, on see dialüüsitav, kuid kliinilised kogemused, mis kinnitaksid selle meetodi kasulikkust, on piiratud (vt lõik 5.2).

Veritsusega seotud tüsistuste ravi

Hemorraagiliste tüsistuste puhul tuleb dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetada ja verejooksu allikat uurida. Olenevalt kliinilisest situatsioonist tuleb ravimi määranud arsti otsuse kohaselt kasutada sobivat toetusravi, nt kirurgiline hemostaas ja veremahu asendamine.

Olukordades, kus täiskasvanud patsientidel on vajalik dabigatraani antikoagulatiivse toime kiire tühistamine, on saadaval spetsiifiline toime tühistaja (idarutsizumab), mis on dabigatraani farmakodünaamilise toime antagonist. Idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Kaaluda võib hüübimisfaktorite kontsentraatide (aktiveeritud või aktiveerimata) või rekombinantse VIIa-faktori kasutamist. On mõned eksperimentaalsed tõendid, mis toetavad nende ravimite rolli dabigatraani antikoagulatiivse toime tühistamises, kuid nende kasulikkuse kohta kliinilises olukorras, samuti on andmed trombemboolia võimaliku taastekke riski kohta väga piiratud. Pärast soovitatud hüübimisfaktorite kontsentraatide manustamist võivad koagulatsioonianalüüsid muutuda mittevastavateks. Nende analüüside tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega. Samuti tuleb kaaluda trombotsüütide kontsentraatide manustamise vajadust sellistel juhtudel, kui esineb trombotsütopeeniat või on kasutatud pika toimega trombolüütikume. Kogu sümptomaatilist ravi tuleb teostada arsti otsuse kohaselt.

Suurte verejooksude puhul tuleb kaaluda konsulteerimist koagulatsioonile spetsialiseerunud hematoloogiga, kui vastav spetsialist on kohapeal kättesaadav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained, otsesed trombiini inhibiitorid, ATC-kood: B01AE07.

Toimemehhanism

Dabigatraaneteksilaat on väikese molekulmassiga eelravim, millel puudub farmakoloogiline toime. Pärast suukaudset manustamist imendub dabigatraaneteksilaat kiiresti ja muundatakse esteraaskatalüüsitud hüdroolüüsi abil vereplasmas ja maksas dabigatraaniks. Dabigatraan on tugev, konkureeriv ja tühistatava toimega otsene trombiini inhibiitor ning on põhiline toimeaine plasmas. Kuna trombiin (seriini proteaas) võimaldab vere hüübimisprotsessis fibrinogeeni muundumist fibriiniks, takistab selle inhibeerimine trombidete teket. Dabigatraan inhibeerib vaba trombiini, fibriiniga seondunud trombiini ja trombiini esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

In vivo ja *ex vivo* loomkatsed on tõestanud pärast dabigatraani intravenooset ja pärast dabigatraaneteksilaadi suukaudset manustamist tromboosi erinevates loomudelites dabigatraani tromboosivastast efektiivsust ning antikoagulatiivset toimet.

Dabigatraani plasmakontsentratsiooni ja antikoagulatiivse toime tugevuse vahel on II faasi uuringute põhjal selge korrelatsioon. Dabigatraan pikendab trombiiniaega (*thrombin time*, TT), ECT-d ja aPTT-d.

Kalibreeritud kvantitatiivne dTT analüüs annab dabigatraani hinnangulise plasmakontsentratsiooni, mida saab võrrelda ootuspäraste dabigatraani plasmakontsentratsioonidega. Kui kalibreeritud dTT analüüs annab dabigatraani plasmakontsentratsiooni tulemuseks kvantifikatsiooni piiril või alla selle oleva väärtuse, tuleb kaaluda täiendava koagulatsioonianalüüsi, nagu TT, ECT või aPTT tegemist.

ECT analüüsiga võib otse mõõta otseste trombiini inhibiitorite aktiivsust.

aPTT analüüs on laialdaselt kättesaadav ja annab ligikaudse hinnangu dabigatraaniga saavutatud antikoagulatsiooni intensiivsusele. Siiski on aPTT analüüsi tundlikkus piiratud ning see ei sobi antikoagulatiivse toime täpseks kvantifitseerimiseks, eriti dabigatraani suurte plasmakontsentratsioonide korral. Ehkki suuri aPTT väärtusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, näitab suur aPTT väärtus, et patsiendil on avaldunud ravimi antikoagulatiivne toime.

Üldiselt saab oletada, et need antikoagulatiivset toimet mõõtvad analüüsid võivad kajastada dabigatraani kontsentratsioone ning anda juhiseid veritsusriski hindamiseks, st et dabigatraani minimaalsete sisalduste või minimaalse kontsentratsiooni juures tehtud koagulatsioonianalüüsi, nt aPTT (aPTT läviväärtused vt lõik 4.4, tabel 4), korral 90. protsentiili ületamine on arvatavasti seotud suurema veritsusriskiga.

VTE primaarne preventioon ortopeedilises kirurgias

Dabigatraani maksimaalsete plasma püsikontsentratsioonide (pärast 3. päeva) geomeetiline keskmine, mõõdetuna ligikaudu 2 tundi pärast 220 mg dabigatraaneteksilaadi manustamist, oli 70,8 ng/ml, vahemikus 35,2...162 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus). Dabigatraani minimaalse kontsentratsiooni geomeetiline keskmine, mõõdetuna manustamiste vahelise perioodi lõpus (s.o. 24 tundi pärast 220 mg dabigatraani annuse manustamist), oli keskmiselt 22,0 ng/ml, vahemikus 13,0...35,7 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus).

Sihtotstarbelises uuringus üksnes mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens, CrCL 30...50 ml/min), kes said raviks dabigatraaneteksilaati 150 mg üks kord ööpäevas, oli dabigatraani minimaalse kontsentratsiooni geomeetiline keskmine, mõõdetuna manustamiste vahelise perioodi

lõpus, keskmiselt 47,5 ng/ml, vahemikus 29,6...72,2 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus).

Patsientidel, keda raviti pärast puusa- või põlveliigese asendusoperatsiooni VTE preventsiiooni näidustusel annusega 220 mg dabigatraaneteksilaati üks kord ööpäevas:

- oli dabigatraani plasmakontsentratsioonide 90. protsentiil 67 ng/ml, mõõdetuna minimaalse kontsentratsiooni ajal (20...28 tundi pärast eelmise annuse manustamist) (vt lõigud 4.4 ja 4.9);
- oli aPTT 90. protsentiil minimaalse kontsentratsiooni ajal (20...28 tundi pärast eelmise annuse manustamist) 51 sekundit, mis on 1,3-kordne normi ülempiir.

Patsientidel, keda raviti pärast puusa- või põlveliigese asendusoperatsiooni VTE preventsiiooni näidustusel annusega 220 mg dabigatraaneteksilaati üks kord ööpäevas, ECT-d ei mõõdetud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Etniline päritolu

Kliiniliselt olulisi, etnilisest päritolust olenevaid erinevusi valgenahaliste, afroameeriklaste, ladinaameeriklaste, Jaapani või Hiina päritolu patsientide vahel ei täheldatud.

Suure liigese asendusoperatsiooni järgse VTE ennetamise kliinilised uuringud

Kahes suures, randomiseeritud, paralleelgruppidega, topeltpimedas, annust kinnitavas uuringus said patsiendid, kellele tehti plaaniline suur ortopeediline operatsioon (üks seoses põlveliigese vahetuse ja teine puusaliigese vahetusega), 75 mg või 110 mg dabigatraaneteksilaati 1...4 tunni jooksul pärast operatsiooni ning seejärel, pärast hemostaasi tagamist, 150 mg või 220 mg üks kord ööpäevas või enoksapariini 40 mg operatsioonieelsel päeval ning operatsioonijärgselt iga päev.

Uuringus RE-MODEL (põlveliigese vahetus) kestis ravi 6...10 päeva ja uuringus RE-NOVATE (puusaliigese vahetus) 28...35 päeva. Kokku raviti vastavalt 2076 (põlveliigese vahetus) ja 3494 (puusaliigese vahetus) patsienti.

Mõlema uuringu esmased tulemusnäitajad olid kõigi VTE-de (sh kopsuemboolia, proksimaalne ja distaalne süvaveenide tromboos (nii rutiinse venograafiaga tuvastatud sümptomaatiline kui ka asümptomaatiline)) koguarv ja üldsuresus. Suurte VTE-de (sh kopsuemboolia ja proksimaalne süvaveenide tromboos (nii rutiinse venograafiaga tuvastatud sümptomaatiline kui ka asümptomaatiline)) koguarv ja VTE-ga seotud suremus oli teisene tulemusnäitaja ja seda peetakse kliiniliselt tähtsamaks.

Mõlema uuringu tulemused näitasid, et dabigatraaneteksilaadi 220 mg ja 150 mg annuste antitrombootiline toime oli VTE-dest tingitud suremuse ja üldsuresuse osas statistiliselt mittehavam enoksapariini toimest. Suurte VTE-de ja VTE-ga seotud suremuse esinemissageduse punkthinnang 150 mg annuse puhul oli veidi havam kui enoksapariinil (tabel 13). Paremaid tulemusi täheldati 220 mg annuse puhul, kus suurte VTE-de punkthinnang oli veidi parem kui enoksapariinil (tabel 13). Kliinilised uuringud on tehtud patsiendipopulatsioonis keskmise vanusega > 65 aastat.

Efektiivsuse ja ohutuse osas mingeid meeste ja naiste vahelisi erinevusi 3. faasi kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Uuringutes RE-MODEL ja RE-NOVATE uuritud patsiendipopulatsioonist (5539 ravitud patsienti) põdes 51% kaasuvat hüpertooniatõbe, 9% kaasuvat diabeeti, 9% kaasuvat südame isheemiatõbe ja 20%-l oli anamneesis venoosne puudulikkus. Mitte ükski neist haigustest ei ilmutanud mingit mõju dabigatraani toimetele VTE ennetamise või veritsuste esinemissageduse osas.

Suurte VTE-de ja VTE-dega seotud suremuse (teisene tulemusnäitaja) andmed olid esmase tulemusnäitaja andmetega homogeensed ning need on esitatud tabelis 13.

Andmed kõigi VTE-de ja üldsuresuse (esmane tulemusnäitaja) kohta on esitatud tabelis 14.

Andmed määratletud suurte verejooksude esinemise kohta on esitatud allpool tabelis 15.

Tabel 13. Analüüs suurte VTE-de ja VTE-dega seotud suremuse kohta ortopeedilise kirurgia uuringute RE-MODEL ja RE-NOVATE raviperioodi jooksul

Uuring	Dabigatraaneteksilaat 220 mg	Dabigatraaneteksilaat 150 mg	Enoksapariin 40 mg
RE-NOVATE (puus)			
N	909	888	917
Juhtude arv (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Riskide suhe võrreldes enoksapariiniga	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (põlv)			
N	506	527	511
Juhtude arv (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riskitiheduste suhe võrreldes enoksapariiniga	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabel 14. Analüüs kõigi VTE-de ja üldsüremuse kohta ortopeedilise kirurgia uuringute RE-MODEL ja RE-NOVATE raviperioodi jooksul

Uuring	Dabigatraaneteksilaat 220 mg	Dabigatraaneteksilaat 150 mg	Enoksapariin 40 mg
RE-NOVATE (puus)			
N	880	874	897
Juhtude arv (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Riskitiheduste suhe võrreldes enoksapariiniga	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (põlv)			
N	503	526	512
Juhtude arv (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riskitiheduste suhe võrreldes enoksapariiniga	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabel 15. Suured veritsusepisoodid ravi ajal uuringus RE-MODEL ja uuringus RE-NOVATE

Uuring	Dabigatraaneteksilaat 220 mg	Dabigatraaneteksilaat 150 mg	Enoksapariin 40 mg
RE-NOVATE (puus)			
Ravitud patsientide arv N	1146	1163	1154
Suurte veritsusepisoodide arv N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (põlv)			
Ravitud patsientide arv N	679	703	694
Suurte veritsusepisoodide arv N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Trombemboolia preventsiiooni kliinilised uuringud südameklapi proteesiga patsientidel

II faasi uuringus uuriti dabigatraaneteksilaati ja varfariini kokku 252 patsiendil, kellele oli hiljuti (st selle haiglasoleku jooksul) tehtud mehaaniline südameklapi asendusoperatsioon, ja patsientidel, kellel oli mehaanilisest südameklapi asendusest möödunud rohkem kui kolm kuud. Dabigatraaneteksilaadi manustamisel täheldati rohkem trombemboolia juhte (peamiselt insuldid ja sümptomaatilised/asümptomaatilised klapiproteesi tromboosid) ja veritsusepisooide kui varfariini manustamisel. Varasel postoperatiivsel perioodil ilmnis patsientidel suur verejooks peamiselt hemorraagilise perikardiefusioonina, eriti neil patsientidel, kes alustasid dabigatraaneteksilaadi manustamist varakult (st 3. päeval) pärast südameklapi asendusoperatsiooni (vt lõik 4.3).

*Lapsed**Suure liigese asendusoperatsiooni järgse VTE ennetamise kliinilised uuringud*

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta trombembooliate preventsiioniks VTE primaarse preventsiiooni näidustusel patsientidel, kellele on tehtud plaaniline operatsioon kogu puusaliigese või kogu põlveliigese asendamiseks (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel

Uuringu DIVERSITY tegemise eesmärk oli näidata dabigatraaneteksilaadi kasutamise efektiivsust ja ohutust võrreldes VTE tavaraviga lastel vanuses sünnist kuni 18 aastani. Tegemist oli avatud randomiseeritud, paralleelrühmadega mittehalevuse uuringuga. Uuringusse kaasatud patsiendid randomiseeriti 2 : 1 skeemi kohaselt saama kas vanusekohast ravimvormi (kapslid, kaetud graanulid või suukaudne lahus) või dabigatraaneteksilaati (vanuse ja kehakaalu järgi kohandatud annused) või tavaravi, mis koosnes madalmolekulaarsetest hepariinidest (LMWH) või K-vitamiini antagonistidest (VKA) või fondapariinuksist (üks 12-aastane patsient). Esmane tulemusnäitaja oli kombineeritud tulemusnäitaja patsientidest, kellel esines täielik trombi lahustumine, kes vabanesid VTE taastekkest ning kelle puhul ei esinenud VTE-st põhjustatud surma. Välistuskriteeriumid olid muu hulgas äge meningiit, entsefaliit ja intrakraniaalne abstsess.

Kokku randomiseeriti 267 patsienti. Nendest 176 patsienti raviti dabigatraaneteksilaadiga ja 90 patsienti said tavaravi (ühte randomiseeritud patsienti ei ravitud). 168 patsienti olid vanuses 12...< 18 aastat, 64 patsienti olid vanuses 2...< 12 aastat ja 35 patsienti olid nooremad kui 2 aastat.

Kombineeritud esmase tulemusnäitaja kriteeriumitele (täielik trombi lahustumine, vabanemine VTE taastekkest ja VTE-st põhjustatud surmade puudumine) vastasid 267 randomiseeritud patsiendist 81 patsienti (45,8%) dabigatraaneteksilaadi rühmas ja 38 patsienti (42,2%) tavaravi rühmas. Vastav määrade erinevus näitas dabigatraaneteksilaadi mittehalevust võrreldes tavaraviga. Üldiselt täheldati ühtlasi tulemusi kõigis alarühmades: ravitoime ei erinenud oluliselt vanuse, soo, piirkonna ja teatud riskitegurite järgi moodustatud alarühmades. Kolmes eri vanuserühmas olid dabigatraaneteksilaadi ja

tavaravi rühmades esmase tulemusnäitaja kriteeriumid täitnud patsientide osakaalud vastavalt 13/22 (59,1%) ning 7/13 (53,8%) patsientide puhul vanuses sünnist kuni < 2 aastat, 21/43 (48,8%) ja 12/21 (57,1%) patsientide puhul vanuses 2...< 12 aastat ning 47/112 (42,0%) ja 19/56 (33,9%) patsientide puhul vanuses 12...< 18 aastat.

Määratletud suurtest verejooksudest teatati dabigatraaneteksilaaadi rühmas 4 patsiendil (2,3%) ja tavaravi rühmas 2 patsiendil (2,2%). Esimese suure verejooksu tekkeni kulunud aeg ei erinenud statistiliselt oluliselt. Määratletud verejooks esines 38 patsiendil (21,6%) dabigatraaneteksilaaadi rühmas ja 22 patsiendil (24,4%) tavaravi rühmast esines; enamik neist kategoriseeriti väikeste verejooksudena. Määratletud suurte verejooksude (*major bleeding event*, MBE) või kliiniliselt oluliste mittersuurte (*clinically relevant non-major*, CRNM) verejooksude (mis toimusid ravi ajal) kombineeritud tulemusnäitajast teatati dabigatraaneteksilaaadi rühmas 6 patsiendil (3,4%) ja tavaravi rühmas 3 patsiendil (3,3%).

Avatud, ühe ravirühmaga, prospektiivne mitmekeskuseline III faasi ohutuse kohortuuring (1160.108) tehti dabigatraaneteksilaaadi ohutuse hindamiseks VTE taastekke ennetamiseks lastel vanuses sünnist kuni 18 aastani. Uuringusse lubati kaasata patsiente, kes vajasisid kliinilise riskiteguri tõttu täiendavat antikoagulantravi pärast kinnitatud VTE korral esialgse ravi lõpetamist (vähemalt 3 kuud) või pärast osalemise lõpetamist DIVERSITY uuringus. Sobivatele patsientidele manustati vanuse ja kehakaalu järgi kohandatud dabigatraaneteksilaaadi vanusekohase ravimvormi (kapslid, kaetud graanulid või suukaudne lahus) annused, kuni kliiniline riskitegur taandus või kuni 12 kuud. Uuringu esmased tulemusnäitajad olid VTE taasteke, suured ja väikesed veritsused ning suremus (üldine ja tromboosi- või trombemboolia juhtudega seotud) 6. ja 12. kuul. Tulemusnäitajatena määratletud juhud defineeris sõltumatu pimendatud hindamiskomisjon.

Uuringusse kaasati kokku 214 patsienti, neist 162 patsienti kuulusid vanuserühma 1 (vanuses 12...< 18 aastat), 43 patsienti vanuserühma 2 (vanuses 2...< 12 aastat) ja 9 patsienti vanuserühma 3 (sünnist kuni alla 2 aastat). Ravi ajal tekkis 3 patsiendil (1,4%) määratlusele vastav VTE taasteke esimese 12 kuu jooksul pärast ravi algust. Määratlusele vastavatest raviaegsetest verejooksudest teatati esimese 12 kuu jooksul 48 patsiendil (22,5%). Enamik veritsustest olid väikesed. 3 patsiendil (1,4%) tekkis määratlusele vastav suur veritsus esimese 12 kuu jooksul. 3 patsiendil (1,4%) teatati määratlusele vastavast kliiniliselt olulisest mittersuurest veritsusest esimese 12 kuu jooksul. Ravi ajal ei esinenud ühtegi surma. Ravi ajal tekkis 3 patsiendil (1,4%) esimese 12 kuu jooksul posttrombootiline sündroom (PTS) või nende PTS halvenes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist muundatakse dabigatraaneteksilaaat kiiresti ja täielikult dabigatraaniks, mis on plasmas leiduv aktiivne vorm. Eelravimi dabigatraaneteksilaaadi lõhustamine esteraaskatalüüsitud hüdroolüüsi abil aktiivseks ühendiks dabigatraaniks on peamine metaboolne reaktsioon. Pärast dabigatraaneteksilaaadi suukaudset manustamist oli dabigatraani absoluutne biosaadavus ligikaudu 6,5%. Pärast dabigatraaneteksilaaadi Dabigatraaneteksilaaat suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele iseloomustas dabigatraani farmakokineetilist profiili plasmas kiire kontsentratsiooni suurenemine plasmas, C_{max} saavutati 0,5...2,0 tunni jooksul pärast manustamist.

Imendumine

Uuring, milles hinnati dabigatraaneteksilaaadi postoperatiivset imendumist 1...3 tundi pärast operatsiooni, näitas suhteliselt aeglast imendumist võrreldes imendumisega tervetel vabatahtlikel ning sujuvat plasmakontsentratsiooni ja aja profiili ilma suurte maksimaalsete plasmakontsentratsioonideta. Maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas saavutatakse postoperatiivsel perioodil 6 tundi pärast manustamist, mis on tingitud soodustavatest teguritest nagu anesteesia, seedetrakti parees ja kirurgilised toimed, olenemata suukaudsest ravimvormist. Ühes edasises uuringus näidati, et aeglane ja edasilükkunud imendumine esineb tavaliselt ainult operatsiooni päeval. Järgnevatel päevadel on dabigatraani imendumine kiire ning maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas saavutatakse 2 tundi pärast ravimi manustamist.

Toit ei mõjosta dabigatraaneteksilaaadi biosaadavust, kuid lükkab maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja 2 tunni võrra edasi.

C_{max} ja AUC olid annusega proportsionaalsed.

Kui pelleteid võetakse ilma hüdroksüpropüülmetüülselluloosist (*hydroxypropylmethylcellulose*, HPMC) kapslikestata, võib suukaudne biosaadavus suureneeda pärast ühekordse annuse manustamist 75% võrra ja püsikontsentratsiooni puhul 37% võrra võrreldes kapsli ravimvormiga. Seega tuleb dabigatraaneteksilaaadi biosaadavuse soovimatu suurenemise vältimiseks säilitada kliinilises kasutamises alati HPMC kapslite terviklikkus (vt lõik 4.2).

Jaotumine

On täheldatud dabigatraani vähest (34...35%), kontsentratsioonist sõltumatut seondumist inimese plasmavalkudega. Dabigatraani jaotusruumala 60...70 l ületab kogu kehavedeliku mahu, mis näitab dabigatraani mõõdukat jaotumist kudedes.

Biotransformatsioon

Dabigatraani metabolismi ja eritumist uuriti tervetel meessoost uuritavatel pärast radioaktiivselt märgistatud dabigatraani ühekordset intravenoosse annuse manustamist. Pärast intravenoosse annuse manustamist eritus dabigatraanist tulenev radioaktiivsus eeskätt uriiniga (85%). Eritumine väljaheittega moodustas 6% manustatud annusest. Kogu radioaktiivsusest eritus 88...94% manustatud annusest 168 tunni jooksul pärast manustamist.

Dabigatraan konjugeerub, moodustades farmakoloogilise toimega atsüülglükuroniide. Positsioonilisi isomeere on neli – 1-O-, 2-O-, 3-O- ja 4-O-atsüülglükuroniid –, millest igaüks moodustab plasmas vähem kui 10% kogu dabigatraanist. Muude metaboliitide jälgi on avastatud ainult ülimalt tundlike analüütiliste meetodite abil. Dabigatraan eritub eeskätt muutumatul kujul uriiniga kiirusega ligikaudu 100 ml/min, olenevalt glomerulaarfiltratsiooni kiirusest.

Eritumine

Tervetel eakatel uuritavatel ilmnis dabigatraani plasmakontsentratsioonide bieksponeentsiaalne vähenemine keskmise lõpliku poolväärtusajaga 11 tundi. Pärast mitme annuse manustamist oli lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 12...14 tundi. Poolväärtusaeg oli annusest sõltumatu. Poolväärtusaeg pikeneb neerufunktsiooni kahjustuse korral, nagu näidatud tabelis 16.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

I faasi uuringutes oli dabigatraani ekspositsioon (AUC) pärast dabigatraaneteksilaaadi suukaudset manustamist mõõduka neerupuudulikkusega (CrCl vahemikus 30...50 ml/min) täiskasvanud vabatahtlikel ligikaudu 2,7 korda suurem kui neerupuudulikkuseta inimestel.

Vähesel arvul raske neerupuudulikkusega (CrCl 10...30 ml/min) täiskasvanud vabatahtlikel oli dabigatraani ekspositsioon (AUC) ligikaudu 6 korda suurem ja poolväärtusaeg ligikaudu 2 korda pikem, kui täheldati neerupuudulikkuseta inimeste populatsioonis (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Tabel 16. Kogu dabigatraani poolväärtusaeg tervetel ja neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel

Glomerulaarfiltratsiooni kiirus (CrCL) [ml/min]	Geomeetriline keskmine (gCV%; vahemik) poolväärtusaeg [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)

Lisaks hinnati dabigatraani ekspositsiooni (minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni juures) prospektiivses avatud randomiseeritud farmakokineetika uuringus NVAF-i ja raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens [CrCl] 15...30 ml/min) patsientidel, kes said 75 mg dabigatraaneteksilaaati kaks

korda ööpäevas.

Selle raviskeemi tulemusel oli vahetult enne järgmise annuse manustamist mõõdetud minimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine 155 ng/ml (gCV 76,9%) ning kahe tunni möödumisel viimase annuse manustamisest mõõdetud maksimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine 202 ng/ml (gCV 70,6%).

Seitsmel lõppstaadiumis neeruhaigusega (LSNH), kuid ilma kodade virvendusarütmia täiskasvanud patsiendil uuriti dabigatraani kliirensit hemodialüüsi abil. Dialüüs tehti dialüsaadi voolukiirusega 700 ml/min nelja tunni kestel ja vere voolukiirusega kas 200 ml/min või 350...390 ml/min. Selle tulemuseks oli dabigatraani kontsentratsiooni vastavalt 50...60%-line vähenemine. Dialüüsi abil eemaldatud ravimpreparaadi kogus on proportsionaalne vere voolukiirusega kuni voolukiiruseni 300 ml/min. Koos dabigatraani plasmakontsentratsiooni vähenemisega vähenes ka selle antikoagulaatiivne toime ning protseduur ei mõjutanud FK/FD suhet.

Eakad patsiendid

Eakate uuritavatega tehtud spetsiifilised farmakokineetika I faasi uuringud näitasid AUC 40...60% suurenemist ja rohkem kui 25% C_{max} -i suurenemist võrreldes noorte uuritavatega.

RE-LY uuringus sai kinnitust, et vanus mõjutab dabigatraani ekspositsiooni: minimaalne kontsentratsioon oli ≥ 75 -aastastel uuritavatel ligikaudu 31% suurem ja minimaalne kontsentratsioon oli < 65 -aastastel uuritavatel ligikaudu 22% väiksem võrreldes 65...75-aastaste uuritavatega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Mõõduka maksapuudulikkusega (Childi-Pugh' B) 12 täiskasvanud uuritaval ei täheldatud dabigatraani ekspositsiooni osas mingit muutust võrreldes 12 kontrollisikuga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kehakaal

Dabigatraani minimaalsed kontsentratsioonid olid üle 100 kg kaaluvatel täiskasvanud patsientidel ligikaudu 20% väiksemad kui 50...100 kg kaaluvatel patsientidel. Enamikul (80,8%) uuritavatest jäi kehakaal vahemikku ≥ 50 kg... < 100 kg ning selget erinevust ei tuvastatud (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Alla 50 kg kaaluvate täiskasvanud patsientide kohta on kliinilised andmed piiratud.

Sugu

Toimeaine ekspositsioon VTE primaarse preventiooni uuringus oli naissoost patsientidel ligikaudu 40...50% suurem ning annuse kohandamist ei soovitata.

Etniline päritolu

Dabigatraani farmakokineetika ja -dünaamika osas ei täheldatud kliiniliselt olulisi, etnilisest päritolust olenevaid erinevusi valgenahaliste, afroameeriklaste, ladinaameeriklaste, Jaapani või Hiina päritolu patsientide vahel.

Lapsed

Dabigatraaneteksilaaadi suukaudsel manustamisel uuringuplaanis määratletud annuse määramise algoritmi kohaselt saavutati ekspositsioonivahemik, mida täheldati SVT/KATE-ga täiskasvanutel. Uuringute DIVERSITY ja 1160.108 farmakokineetika andmete koondanalüüsi põhjal olid 0... < 2 -aastastel, 2... < 12 -aastastel ning 12... < 18 -aastastel VTE-ga lastel täheldatud minimaalsete ekspositsioonide geomeetrilised keskmised vastavalt 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml ning 99,1 ng/ml.

Farmakokineetilised koostoimed

In vitro koostoimeuuringud ei näidanud mingit tsütokroom P450 peamiste isoensüümide inhibeerimist ega indutseerimist. Seda on kinnitanud *in vivo* uuringud tervetel vabatahtlikel, kellel ei ilmnenu mingeid koostoimeid selle ravimi ja järgmiste toimeainete vahel: atorvastatiin (CYP3A4), digoksiin (P-gp transpordi koostoime) ja diklofenak (CYP2C9).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud toimed olid tingitud dabigatraani liialdatud farmakodünaamilisest toimest.

Täheldati toimet emasloomade fertiilsusele, mis avaldus implantatsioonide vähenemiste ja implantatsioonieelse tiinuse katkemise sagenemisena 70 mg/kg annuste (5 korda suurem plasmakontsentratsioon kui patsientidel) manustamisel. Rottidel ja küülikutel täheldati loote kehakaalu ja eluvõimelisuse vähenemist koos embrüonaalsete hälvete sagenemisega emasloomale toksiliste annuste (5...10 korda suurem plasmakontsentratsioon kui patsientidel) manustamisel. Pre- ja postnataalses uuringus täheldati lootesuremuse suurenemist emasloomale toksiliste annuste (annus, mis vastas 4 korda suuremale plasmakontsentratsioonile, kui oli patsientidel täheldatud) manustamisel.

Han Wistari rottidega tehtud juveniilse toksilisuse uuringus seostati suuremat verejooksudega, mis esinesid sarnaste ekspositsioonide korral, mille puhul täheldati verejookse täiskasvanud loomadel. Nii täiskasvanud kui ka noorrottidel peetakse suuremat seotuks dabigatraani liialdatud farmakoloogilise toimega seoses mehaanilise jõu kasutamisega manustamisel ja käsitlemisel. Juveniilse toksilisuse uuringu andmed ei näidanud tundlikkuse suurenemist toksilisusele ega noorloomadele spetsiifilist toksilisust.

Rottide ja hiirte kogu eluaja kestnud toksikoloogiakatsetes ei leitud mingeid tõendeid dabigatraani tumorigeense potentsiaali kohta maksimaalsete annuste kuni 200 mg/kg manustamisel.

Dabigatraaneteksilatmesilaadi aktiivne komponent dabigatraan püsib keskkonnas pikka aega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Viinhape
Hüdroksüpropüülselluloos
Talk
Hüpromelloos

Kapsli kest

Kaaliumkloriid
Karrageen
Titaandioksiid (E171)
Hüpromelloos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Blister

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister

OPA-Alu-PVC/Alu blister, mis sisaldab 10, 30 või 60 kõvakapslit.

OPA-Alu-PVC/Alu perforeeritud üksikannuse blisterpakendid, mis sisaldavad 10 x 1, 30 x 1 ja 60 x 1 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või ravimijäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1769/001
EU/1/23/1769/002
EU/1/23/1769/003
EU/1/23/1769/004
EU/1/23/1769/005
EU/1/23/1769/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 19 veebruar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
[http://www.ema.europa.eu/..](http://www.ema.europa.eu/)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 110 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 110 mg dabigatraaneteksilaati (mesilaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Kõvakapsel suurusega 1 (ligikaudu 19 mm), helesinine läbipaistmatu kapslikaas ja helesinine läbipaistmatu kapslikeha, mis sisaldab valgeid kuni kollakaid pilleid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Venoosete trombembooliate (VTE) primaarne preventioon täiskasvanud patsientidel, kellel on tehtud plaaniline operatsioon kogu puusaliigese või kogu põlveliigese asendamiseks.

Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia täiskasvanud patsientidel, kellel on üks või mitu riskitegurit, nt eelnev ajuinfarkt või transitoorne isheemiline atakk, vanus ≥ 75 aastat, südamepuudulikkus (NYHA ≥ 2 . klass), suhkurtõbi, arteriaalne hüpertensioon.

Süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia ravi ning taastekke ennetamine täiskasvanutel. VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel vanuses sünnist kuni 18 aastani.

Vanusekohased ravimvormid vt lõik 4.2.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kapsleid võib kasutada täiskasvanutel ning 8-aastastel ja vanematel lastel, kes on võimelised alla neelama kapsleid tervena. Dabigatraaneteksilaat Leon Farma . Dabigatraaneteksilaat Leon Farma .

Konkreetsed ravimvormi annuste tabelis esitatud annus tuleb määrata lapse kehakaalu ja vanuse järgi.

Alla 8-aastastele lastele on olemas muud sobivad vanusekohased ravimvormid:

- Dabigatraaneteksilaadi nt kaetud graanuleid võib kasutada alla 12-aastastel lastel niipea, kui laps on võimeline alla neelama pehmet toitu.
- Dabigatraaneteksilaadi suukaudse lahuse pulbrit ja lahustit tohib kasutada ainult alla 1-aastastel lastel.

VTE primaarne preventioon ortopeedilises kirurgias

Dabigatraaneteksilaadi soovitatavad annused ja ravi kestus VTE primaarseks preventiooniks ortopeedilises kirurgias on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitatavad annused ja ravi kestus VTE primaarseks preventsooniks ortopeedilises kirurgias

	Ravi alustamine operatsiooni päeval 1...4 tundi pärast operatsiooni lõppu	Säilitusannus esimesel päeval pärast operatsiooni	Ravi kestus säilitusannusega
Patsientidel pärast põlveliigese asendamise plaanilist operatsiooni	üks kapsel 110 mg dabigatraaneteksilaati	220 mg dabigatraaneteksilaati, kaks 110 mg kapslit üks kord ööpäevas	10 päeva
Patsientidel pärast puusaliigese asendamise plaanilist operatsiooni			28...35 päeva
<u>Annuse vähendamine soovitatav</u>			
Mõõduka neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens (<i>creatinine clearance</i> , CrCl) 30...50 ml/min)	üks kapsel 75 mg dabigatraaneteksilaati	150 mg dabigatraaneteksilaati, kaks 75 mg kapslit üks kord ööpäevas	10 päeva (põlveliigese asendamise operatsioon) või 28...35 päeva (puusaliigese asendamise operatsioon)
Patsiendid, kes saavad samaaegselt verapamiili*, amiodarooni, kinidiini			
Patsiendid vanuses 75 aastat või rohkem			

* Mõõduka neerukahjustusega patsiendid, keda ravitakse samaaegselt verapamiiliga, vt lõik „Patsientide erirühmad“.

Kui hemostaas ei ole tagatud, tuleb mõlema operatsiooni korral ravi alustamisega viivitada. Kui ravi ei alustata operatsiooni päeval, tuleb ravi alustada 2 kapsliga üks kord ööpäevas.

Neerufunktsiooni hindamine enne ravi dabigatraaneteksilaadiga ja selle ajal

Kõigil patsientidel ja eriti eakatel (> 75 aasta vanused), kuna selles vanuserühmas võib sageli esineda neerukahjustust:

- tuleb enne dabigatraaneteksilaadiga ravi alustamist hinnata neerufunktsiooni, arvutades välja kreatiniini kliirensi (CrCL), välistamaks raske neerukahjustusega patsiente (st CrCL < 30 ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2);
- tuleb neerufunktsiooni hinnata ka siis, kui ravi ajal kahtlustatakse neerufunktsiooni vähenemist (nt hüpovoleemia ja dehüdratsiooni korral ning teatavate ravimite samaaegsel kasutamisel).

Neerufunktsiooni hindamiseks (CrCL väljendatuna ml/min) tuleb kasutada Cockcrofti-Gaulti meetodit.

Vahelejäänud annus

Soovitatav on jätkata dabigatraaneteksilaadi ülejäänud ööpäevaste annuste manustamist järgmisel päeval samal ajal.

Üksikannuste vahelejätmisel ei tohi võtta kahekordset annust.

Dabigatraaneteksilaadi manustamise lõpetamine

Dabigatraaneteksilaadiga ravi ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata. Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid ühendust oma raviarstiga, kui neil tekivad seedetrakti sümptomid, nt düspepsia (vt lõik 4.8).

Üleviimine

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt parenteraalsele antikoagulandile
Enne dabigatraaneteksilaadilt parenteraalsele antikoagulandile üleminekut on soovitatav jätta pärast dabigatraaneteksilaadi viimase annuse manustamist vahele 24-tunnine intervall (vt lõik 4.5).

Parenteraalselt antikoagulandilt dabigatraaneteksilaadile
Parenteraalse antikoagulandi kasutamine tuleb lõpetada ning dabigatraaneteksilaadiga ravi tuleb alustada 0...2 tundi enne antikoagulandi järgmise annuse manustamiseks ettenähtud aega või püsiravi (nt intravenoosne fraktsioneerimata hepariin (*unfractionated heparin*, UFH)) korral antikoagulandi ärajätmise ajal (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (CrCL < 30 ml/min) patsientidel on dabigatraaneteksilaadiga ravi vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Mõõduka neerukahjustusega (CrCL 30...50 ml/min) patsientidel on soovitatav annust vähendada (vt eespool tabel 1 ja lõigud 4.4 ja 5.1).

Dabigatraaneteksilaadi samaaegne kasutamine kergete kuni mõõdukate P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega, st amiodarooni, kinidiini või verapamiiliga

Annust tuleb vähendada, nagu näidatud tabelis 1 (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5). Sellisel juhul tuleb dabigatraaneteksilaati ja neid ravimeid võtta samal ajal.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel, keda ravitakse samaaegselt verapamiiliga, tuleb kaaluda dabigatraaneteksilaadi annuse vähendamist 75 mg-ni ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eakad

Üle 75-aastastel eakatel patsientidel on soovitatav annust vähendada (vt eespool tabel 1 ja lõigud 4.4 ja 5.1).

Kehakaal

Patsientidel kehakaaluga alla 50 kg või üle 110 kg on kliiniline kogemus soovitatava annustamise korral väga piiratud. Olemasolevatest kliinilistest ja kineetika andmetest tulenevalt ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2), kuid tähelepanelik kliiniline jälgimine on soovitatav (vt lõik 4.4).

Sugu

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub dabigatraaneteksilaadi asjakohane kasutus lastel järgneval näidustusel: VTE primaarne preventatsioon patsientidel, kellele on tehtud plaaniline kogu puusaliigese või kogu põlveliigese kirurgiline asendamine.

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) täiskasvanutel, kellel on üks või mitu riskitegurit (stroke prevention in atrial fibrillation, SPAF)
Süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) ravi ning SVT ja KATE taastekke ennetamine täiskasvanutel

Dabigatraaneteksilaadi soovitatavad annused SPAF-i, SVT ja KATE näidustustel on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Soovitatavad annused SPAF-i, SVT ja KATE korral

	Soovitatav annus
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud, NVAF-i ja vähemalt veel ühe riskifaktoriga patsientidel (SPAF)	300 mg dabigatraaneteksilaati, üks 150 mg kapsel kaks korda ööpäevas
SVT ja KATE ravi ning taastekke ennetamine täiskasvanutel (SVT/KATE)	300 mg dabigatraaneteksilaati, üks 150 mg kapsel kaks korda ööpäevas, millele eelneb ravi parenteraalse antikoagulandiga vähemalt 5 päeva jooksul
<u>Annuse vähendamine soovitatav</u>	
80-aastased ja vanemad patsiendid	ööpäevane annus 220 mg dabigatraaneteksilaati, üks 110 mg kapsel kaks korda ööpäevas
Samaaegselt verapamiili saavad patsiendid	
<u>Annuse vähendamist tuleb kaaluda</u>	
75...80-aastased patsiendid	ööpäevane annus 300 mg või 220 mg dabigatraaneteksilaati tuleb määrata trombemboolia riski ja veritsusriski individuaalse hindamise alusel
Mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30...50 ml/min) patsiendid	
Patsiendid, kellel on gastriit, ösofagiit või gastroösofageaalne refluks	
Teised patsiendid, kellel on suurenenud veritsusrisk	

SVT/KATE korral põhineb soovitus kasutada dabigatraaneteksilaati annuses 220 mg, üks 110 mg kapsel kaks korda ööpäevas, farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsidel ning seda ei ole selles kliinilises kontekstis uuritud. Vt lisateave allpool ja lõigud 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2.

Dabigatraaneteksilaadi talumatuse korral tuleb patsienti juhendada viivitamatult nõu pidama oma raviarstiga, kes viib ta kodade virvendusarütmia seotud insuldi ja süsteemse emboolia või SVT/KATE vältimiseks üle muule sobivale ravile.

Neerufunktsiooni hindamine enne ravi dabigatraaneteksilaadiga ja selle ajal

Kõigil patsientidel ja eriti eakatel (> 75 aasta vanused), kuna selles vanuserühmas võib sageli esineda neerukahjustust:

- tuleb enne dabigatraaneteksilaadiga ravi alustamist hinnata neerufunktsiooni, arvutades välja kreatiniini kliirensi (CrCL), välistamaks raske neerukahjustusega patsiente (st CrCL < 30 ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2);
- tuleb neerufunktsiooni hinnata ka siis, kui ravi ajal kahtlustatakse neerufunktsiooni vähenemist (nt hüповoleemia ja dehüdratsiooni korral ning teatavate ravimite samaaegsel kasutamisel).

Lisanõuded kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele ja üle 75-aastastele patsientidele.

- Dabigatraaneteksilaadiga ravi ajal tuleb neerufunktsiooni hinnata vähemalt kord aastas või teatavates kliinilistes olukordades sagedamini, kui kahtlustatakse, et neerufunktsioon võib väheneda või halveneda (nt hüповoleemia ja dehüdratsiooni korral ning teatavate ravimite samaaegsel kasutamisel).

Neerufunktsiooni hindamiseks (CrCL väljendatuna ml/min) tuleb kasutada Cockcrofti-Gaulti meetodit.

Kasutamise kestus

Dabigatraaneteksilaadi kasutamise kestus SPAF-i, SVT ja KATE näidustustel on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Kasutamise kestus SPAF-i ja SVT/KATE korral

Näidustus	Kasutamise kestus
SPAF	Ravi peab olema pikaajaline.
SVT/KATE	Ravi kestus tuleb kohandada individuaalselt, võrreldes hoolikalt ravist saadavat kasu ja veritsusriski (vt lõik 4.4). Lühikese kestusega (vähemalt 3 kuud) ravi peab tuginema mööduvatele riskiteguritele (nt hiljutine operatsioon, trauma, immobilisatsioon) ja pikema kestusega ravi alalistele riskiteguritele või idiopaatilisele SVT-le või KATE-le.

Vahelejäänud annus

Kui dabigatraaneteksilaadi annus jäi eelmisel korral võtmata, siis võib selle siiski võtta kuni 6 tundi enne järgmise plaanilise annuse manustamist. Kui järgmise plaanilise annuse manustamiseni on jäänud vähem kui 6 tundi, tuleb vahelejäänud annus jätta võtmata.

Üksikannuste vahelejätmisel ei tohi võtta kahekordset annust.

Dabigatraaneteksilaadi manustamise lõpetamine

Ravi dabigatraaneteksilaadiga ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata. Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid ühendust oma raviarstiga, kui neil tekivad seedetrakti sümptomid, nt düspepsia (vt lõik 4.8).

Üleviimine

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt parenteraalsele antikoagulandile

Enne dabigatraaneteksilaadilt parenteraalsele antikoagulandile üleminekut on soovitatav jätta pärast dabigatraaneteksilaadi viimase annuse manustamist vahele 12-tunnine intervall (vt lõik 4.5).

Parenteraalselt antikoagulandilt dabigatraaneteksilaadile

Parenteraalse antikoagulandi kasutamine tuleb lõpetada ning dabigatraaneteksilaadiga ravi tuleb alustada 0...2 tundi enne antikoagulandi järgmise annuse manustamiseks ettenähtud aega või püsiravi (nt intravenoosne fraktsioneerimata hepariin (*unfractionated heparin*, UFH)) korral antikoagulandi ärajätmise ajal (vt lõik 4.5).

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt K-vitamiini antagonistidele (*vitamin K antagonist*, VKA)

VKA-ga ravi algusaeg tuleb kohandada CrCL-i alusel järgmiselt.

- CrCL \geq 50 ml/min: VKA-ga ravi tuleb alustada 3 päeva enne dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist.
- CrCL \geq 30...< 50 ml/min: VKA-ga ravi tuleb alustada 2 päeva enne dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist.

Kuna dabigatraaneteksilaat võib mõjutada rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR), siis kajastab INR VKA toimet paremini alles vähemalt 2 päeva pärast dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist. Seniks tuleb INR-i väärtusi tõlgendada ettevaatusega.

VKA-lt dabigatraaneteksilaadile

VKA-ga ravi tuleb lõpetada. Dabigatraaneteksilaati võib manustada niipea, kui INR on < 2,0.

Kardioversioon (SPAF)

Patsiendid võivad kardioversiooni ajal dabigatraaneteksilaadiga ravi jätkata.

Kateeterablatsioon kodade virvendusarütmia raviks (SPAF)

Dabigatraaneteksilaadiga ravi kohta annuses 110 mg kaks korda ööpäevas andmed puuduvad.

Perkutaanne koronaarinterventsioon (PKI) koos stentimisega (SPAF)

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsiente, kellele tehakse stentimisega PKI, võib pärast hemostaasi saavutamist ravida dabigatraaneteksilaadiga kombinatsioonis trombolüütikumidega (vt lõik 5.1).

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse muutmine selles populatsioonis vt eespool tabel 2.

Veritsusriskiga patsiendid

Suurenenud veritsusriskiga patsiente (vt lõigud 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2) tuleb tähelepanelikult kliiniliselt jälgida (otsides veritsuse või aneemia sümptomeid). Annuse kohandamist peab arst omal äranägemisel otsustama pärast võimaliku kasu ja riski hindamist iga üksiku patsiendi puhul (vt eespool tabel 2). Koagulatsioonianalüüs (vt lõik 4.4) võib olla abiks liigsest dabigatraani kontsentratsioonist põhjustatud suurenenud veritsusriskiga patsientide väljaselgitamisel. Kui suurenenud veritsusriskiga patsiendil tuvastatakse liigne dabigatraani kontsentratsioon, soovitatakse vähendatud annust 220 mg-ni, manustades ühe 110 mg kapsli kaks korda ööpäevas. Kliiniliselt olulise veritsuse esinemisel tuleb ravi katkestada.

Gastriidi, ösofagiidi või gastroösofagealse reflukshaigusega uuritavatel võib kaaluda annuse vähendamist, kuna suureneb seedetrakti suure verejooksu risk (vt eespool tabel 2 ja lõik 4.4).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (CrCL < 30 ml/min) patsientidel on dabigatraaneteksilaadiga ravi vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kerge neerukahjustusega (CrCL 50...≤ 80 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka neerukahjustusega (CrCL 30...50 ml/min) patsientidel on dabigatraaneteksilaadi soovitatav annus samuti 300 mg, manustades ühe 150 mg kapsli kaks korda ööpäevas. Siiski tuleb suure veritsusriskiga patsientidel kaaluda dabigatraaneteksilaadi annuse vähendamist 220 mg-ni, manustades ühe 110 mg kapsli kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Neerukahjustusega patsiente soovitatakse tähelepanelikult kliiniliselt jälgida.

Dabigatraaneteksilaadi samaaegne kasutamine kergete kuni mõõdukate P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega, st amiodarooni, kinidiini või verapamiiliga

Samaaegsel kasutamisel amiodarooni või kinidiiniga ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Annuse vähendamine on soovitatav patsientidel, kes saavad samaaegselt verapamiili (vt eespool tabel 2 ja lõigud 4.4 ja 4.5). Sellisel juhul tuleb dabigatraaneteksilaati ja verapamiili võtta samal ajal.

Kehakaal

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2), kuid alla 50 kg kaaluvate patsientide puhul soovitatakse hoolikat kliinilist jälgimist (vt lõik 4.4).

Sugu

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub dabigatraaneteksilaadi asjakohane kasutus lastel järgneval näidustusel: insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine NVAF-iga patsientidel.

VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel

VTE ravi korral lastel peab ravi alustamisele eelnema ravi parenteraalse antikoagulandiga vähemalt 5 päeva jooksul. Retsidiveeruva VTE preventiooni puhul tuleb ravi alustada pärast eelmise ravi lõppu.

Dabigatraaneteksilaadi kapsleid tuleb võtta kaks korda ööpäevas, üks annus hommikul ja teine annus õhtul, iga päev ligikaudu samal ajal. Manustamiste vaheline periood peab olema võimalikult lähedal 12 tunnile.

Dabigatraaneteksilaadi kapslite soovitatav annus põhineb patsiendi kehakaalul ja vanusel, nagu on näidatud tabelis 4. Ravi jooksul tuleb annust kohandada kehakaalu ja vanuse järgi.

Kehakaalu ja vanuse puhul, mida annustamistabelis ei ole loetletud, ei ole võimalik annustamissoovitusi anda.

Tabel 4. Dabigatraaneteksilaadi ühekordsed ja ööpäevased koguanused milligrammides (mg) patsiendi kehakaalu järgi kilogrammides (kg) ja vanuse järgi aastates

Kehakaal/vanus		Ühekordne annus mg	Ööpäevane koguanus mg
Kehakaal kg	Vanus aastates		
11...< 13	8...< 9	75	150
13...< 16	8...< 11	110	220
16...< 21	8...< 14	110	220
21...< 26	8...< 16	150	300
26...< 31	8...< 18	150	300
31...< 41	8...< 18	185	370
41...< 51	8...< 18	220	440
51...< 61	8...< 18	260	520
61...< 71	8...< 18	300	600
71...< 81	8...< 18	300	600
> 81	10...< 18	300	600

Ühekordsed annused, milleks on vajalik mitme kapsli kombinatsioon:

300 mg:	kaks 150 mg kapslit või neli 75 mg kapslit
260 mg:	üks 110 mg ja 150 mg kapsel või üks 110 mg ja kaks 75 mg kapslit
220 mg:	kaks 110 mg kapslit
185 mg:	üks 75 mg ja üks 110 mg kapsel
150 mg:	üks 150 mg kapsel või kaks 75 mg kapslit

Neerufunktsiooni hindamine enne ravi ja selle ajal

Enne ravi alustamist tuleb Schwartzi valemiga (kohalikust laborist tuleb kontrollida, millist meetodit kreatiniini määramiseks kasutatakse) hinnata hinnangulist glomerulaarfiltratsiooni kiirust (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR).

Lastel, kelle eGFR on $< 50 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ on ravi dabigatraaneteksilaadiga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Patsiente, kelle eGFR on $\geq 50 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$, tuleb ravida annusega vastavalt tabeli 4 järgi.

Teatud kliinilistes olukordades, kui kahtlustatakse, et neerufunktsioon võib väheneda või halveneda (nt hüповоolemia ja dehüdratsiooni korral ning teatavate ravimite samaaegsel kasutamisel jne), tuleb ravi ajal hinnata neerufunktsiooni.

Kasutamise kestus

Ravi kestus tuleb kohandada individuaalselt, hinnates ravist saadavat kasu ja riske.

Vahelejäänud annus

Kui dabigatraaneteksilaadi annus jäi eelmisel korral võtmata, siis võib selle siiski võtta kuni 6 tundi enne järgmise plaanilise annuse manustamist. Kui järgmise plaanilise annuse manustamiseni on jäänud vähem kui 6 tundi, tuleb vahelejäänud annus jätta võtmata.

Üksikannuste vahelejätmisel ei tohi kunagi võtta kahekordset annust.

Dabigatraaneteksilaadi manustamise lõpetamine

Ravi dabigatraaneteksilaadiga ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata. Patsiente või nende hooldajaid tuleb juhendada, et nad võtaksid ühendust raviarstiga, kui patsiendil tekivad seedetrakti sümptomid, nt düspepsia (vt lõik 4.8).

Üleviimine

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt parenteraalsele antikoagulandile

Enne dabigatraaneteksilaadilt parenteraalsele antikoagulandile üleminekut on soovitatav jätta pärast viimase annuse manustamist vahele 12-tunnine intervall (vt lõik 4.5).

Parenteraalselt antikoagulandilt dabigatraaneteksilaadile

Parenteraalse antikoagulandi kasutamine tuleb lõpetada ning dabigatraaneteksilaadiga ravi tuleb alustada 0...2 tundi enne antikoagulandi järgmise annuse manustamiseks ettenähtud aega või püsiravi (nt intravenoosne fraksioneerimata hepariin (*unfractionated heparin*, UFH)) korral antikoagulandi ärajätmise ajal (vt lõik 4.5).

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt K-vitamiini antagonistidele (*Vitamin K antagonists*, VKA)

Patsiendid peavad alustama VKA-ga ravi 3 päeva enne dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist.

Kuna dabigatraaneteksilaat võib mõjutada rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR), siis kajastab INR VKA toimet paremini alles vähemalt 2 päeva pärast dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist. Seniks tuleb INR-i väärtusi tõlgendada ettevaatusega.

VKA-lt dabigatraaneteksilaadile

VKA-ga ravi tuleb lõpetada. Dabigatraaneteksilaati võib manustada niipea, kui INR on < 2,0.

Manustamisviis

See ravimpreparaat on suukaudseks kasutamiseks.

Kapsleid võib manustada koos toiduga või ilma. Kapslid tuleb alla neelata tervelt koos klaasitäie veega, mis soodustab ravimi jõudmist makku.

Patsiente tuleb juhendada kapslit mitte avama, kuna see võib suurendada veritsusriski (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Raske neerukahjustusega (CrCL < 30 ml/min) täiskasvanud patsiendid
- eGFR < 50 ml / min / 1,73 m² lastel
- Aktiivne kliiniliselt oluline veritsus
- Kahjustus või seisund, kui seda peetakse suure veritsuse oluliseks ohuteguriks. See võib olla muu hulgas olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; suure veritsusriskiga pahaloomuliste kasvajate olemasolu; hiljutine peaaaju või seljaaju trauma; hiljutine peaaaju, seljaaju või silma operatsioon; hiljutine koljusisene verejooks; diagnoositud või oletatavad ösofageaalsed vaariks; arteriovenoossed väärarendid; vaskulaarsed aneurüsmid või suured intraspinaalsed või intratserebraalsed vaskulaarsed hälbepid
- Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nagu nt fraktsioneerimata hepariin (UFH), madalmolekulaarsed hepariinid (enoksapariin, daltepariin jms), hepariini derivaadid (fondaparinux jms), suukaudsed antikoagulandid (varfariin, rivaroksabaan, apiksabaan jms), välja arvatud spetsiifilistes olukordades. Need on antikoagulantravilt üleviimine (vt lõik 4.2), kui UFH-d manustatakse selliste annustena, mis on vajalikud tsentraalse venoosse kateetri või arteriaalse kateetri avatuse säilitamiseks, või kui UFH-d manustatakse kodade virvendusarütmia raviks tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõik 4.5).
- Maksakahjustus või -haigus, mis võib mõjutada elulemust
- Samaaegne ravi järgmiste tugeva toimega P-gp inhibiitoritega: süsteemne ketokonasool, tsüklosporiin, itrakonasool, dronedaroon ja glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuste kombinatsioon (vt lõik 4.5)
- Südameklapi protees, mis vajab ravi antikoagulandiga (vt lõik 5.1)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hemorraagia risk

Dabigatraaneteksilaati tuleb kasutada ettevaatlikult suurenenud veritsusriskiga seisundite puhul või olukordades, kus kasutatakse samaaegselt hemostaasi mõjustavaid ravimpreparaate, mis pärsivad trombotsüütide agregatsiooni. Ravi ajal võib veritsus esineda suvalises kohas. Seletamatule hemoglobiinisalduse ja/või hematokriti näidu vähenemisele või vererõhu langusele peab järgnema veritsuskoha otsing.

Eluohtliku või ravile allumatu verejooksu korral täiskasvanud patsientidel, kui on vajalik dabigatraani hüübimisvastase toime kiire tühistamine, on saadaval spetsiifiline toime tühistaja idarutsizumab. Idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud. Hemodialüüs võib dabigatraani eemaldada. Täiskasvanud patsientide puhul on muud võimalused värske täisveri või värske külmutatud plasma, hüübimisfaktori kontsentraat (aktiveeritud või aktiveerimata), rekombinantne VIIa faktor või trombotsüütide kontsentraadid (vt ka lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes seostati dabigatraaneteksilaati seedetrakti suurte verejooksude sagedasema esinemisega. Suurenenud riski täheldati eakatel (≥ 75 aastat) raviskeemi 150 mg kaks korda ööpäevas puhul. Täiendavad riskitegurid (vt ka tabel 5) hõlmavad samaaegset ravi selliste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega nagu klopidogreel ja atsetüülsalitsüülhape (ASH) või mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA), aga ka ösofagiidi, gastriidi või gastroösofagealse reflukshaiguse olemasolu.

Riskitegurid

Tabelis 5 esitatakse kokkuvõetuna tegurid, mis võivad hemorraagia riski suurendada.

Tabel 5. Tegurid, mis võivad hemorraagia riski suurendada

	Riskitegur
Farmakodünaamika ja kineetika tegurid	Vanus ≥ 75 aastat
Tegurid, mis suurendavad dabigatraani kontsentratsiooni plasmas	<p><u>Tähtsad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mõõdukas neerukahjustus täiskasvanud patsientidel (CrCL 30...50 ml/min) Tugeva toimega P-gp inhibiitorid (vt lõigud 4.3 ja 4.5) Samaaegne ravi kerge kuni mõõduka toimega P-gp inhibiitoriga (nt amiodaroon, verapamiil, kinidiin ja tikagreloor, vt lõik 4.5) <p><u>Vähemtähtsad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Väike kehakaal (< 50 kg) täiskasvanud patsientidel
Farmakodünaamilised koostoimed (vt lõik 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> ASH ja muud trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, nt klopidogreel MSPVA-d Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (<i>selective serotonin re-uptake inhibitor</i>, SSRI) või selektiivsed serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (<i>selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor</i>, SNRI) Muud ravimpreparaadid, mis võivad mõjutada hemostaasi
Haigused/protseduurid, millega kaasnevad erilised hemorraagia riskid	<ul style="list-style-type: none"> Kaasasündinud või omandatud hüübivushäired Trombotsütopeenia või trombotsüütide funktsioonihäired Hiljutine biopsia, suur trauma Bakteriaalne endokardiit Ösofagiit, gastriit või gastroösofageaalne refluks

Alla 50 kg kaaluvate täiskasvanud patsientide kohta on andmed piiratud (vt lõik 5.2).

Dabigatraaneteksilaadi samaaegset kasutamist P-gp inhibiitoritega ei ole lastel uuritud, kuid see võib suurendada veritsusriski (vt lõik 4.5).

Ettevaatusabinõud hemorraagia riski korral ja selle ravi

Veritsusega seotud tüsistuste ravi vt ka lõik 4.9.

Kasu/riski hindamine

Kahjustuste, haigusseisundite, protseduuride ja/või farmakoteraapia (nagu MSPVA-d, trombolüütikumid, SSRI-d ja SNRI-d, vt lõik 4.5) olemasolu, mis suurendab oluliselt suurte verejooksude ohtu, vajab hoolikat kasulikkuse ja riskide hindamist. Dabigatraaneteksilaati tohib kasutada ainult siis, kui kasulikkus ületab veritsusriskid.

Riskiteguritega laste, sh ägeda meningiidi, entsefaliidi ja intrakraniaalse abtsessiga patsientide (vt lõik 5.1) kohta on kliinilised andmed piiratud. Nendele patsientidele tohib dabigatraaneteksilaati manustada vaid siis, kui eeldatav kasulikkus on suurem kui veritsusriskid.

Tähelepanelik kliiniline jälgimine

Kogu raviperioodi jooksul soovitatakse patsienti tähelepanelikult jälgida verejooksude või aneemia nähtude suhtes, eriti kombineeritud riskitegurite puhul (vt tabel 5 eespool). Erilise ettevaatusega tuleb toimida dabigatraaneteksilaadi koosmanustamisel verapamiili, amiodarooni, kinidiini või klaritromüsiiniga (P-gp inhibiitorid) ja eriti veritsuste esinemisel, iseäranis patsientidel, kellel on vähenenud neerufunktsioon (vt lõik 4.5).

Tähelepanelik jälgimine verejooksude sümptomite suhtes on soovitatav patsientidel, keda ravitakse samaaegselt MSPVA-dega (vt lõik 4.5).

Dabigatraaneteksilaadi manustamise lõpetamine

Patsiendid, kellel areneb äge neerupuudulikkus, peavad lõpetama dabigatraaneteksilaadi kasutamise (vt ka lõik 4.3).

Tugevate veritsuste korral tuleb ravi lõpetada, tuleb leida veritsuse allikas ja täiskasvanud patsientidel võib kaaluda spetsiifilise toime tühistaja (idarutsizumab) kasutamist. Idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud. Hemodialüüs võib dabigatraani eemaldada.

Prootonpumba inhibiitorite kasutamine

Seedetrakti veritsuse vältimiseks võib kaaluda prootonpumba inhibiitori (PPI) manustamist. Lastel tuleb järgida prootonpumba inhibiitorite kohalikkesoovitusi.

Laboratoorsed koagulatsiooniparameetrid

Kuigi selle ravimpreparaadi puhul ei ole tavaliselt vajalik rutiinne antikoagulaativse toime jälgimine, võib täiendavate riskitegurite olemasolu korral olla dabigatraani liiga suure kontsentratsiooni tuvastamisel kasu dabigatraaniga seotud antikoagulatsiooni mõõtmisest.

Lahjendatud trombiini aeg (*diluted thrombin time*, dTT), ekariini hüübivusaeg (*ecarin clotting time*, ECT) ja aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) võivad anda kasulikku informatsiooni, kuid analüüside vaheliste erinevuste tõttu tuleb tulemusi tõlgendada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Dabigatraaneteksilaati manustavatel patsientidel on rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR) analüüs ebausaldusväärne, mistõttu on teatatud valepositiivsetest INR-i suurenemistest. Seega ei tohi INR-i analüüse teha.

Tabelis 6 on täiskasvanud patsientide jaoks esitatud koagulatsioonianalüüsi läviväärtused väikseima kontsentratsiooni juures, mida võib seostada suurenenud veritsusriskiga. Vastavad läviväärtused lastel ei ole teada (vt lõik 5.1).

Tabel 6. Koagulatsioonianalüüsi läviväärtused täiskasvanud patsientide jaoks väikseima kontsentratsiooni juures, mida võib seostada suurenenud veritsusriskiga

Analüüs (minimaalne kontsentratsioon)	Näidustus	
		VTE primaarne preventatsioon ortopeedilises kirurgias
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-kordne normi ülempiir]	Andmed puuduvad	> 3
aPTT [x-kordne normi ülempiir]	> 1,3	> 2
INR	Ei tohi teha	Ei tohi teha

Fibrinolüütiliste ravimite kasutamine ägeda isheemilise insuldi raviks

Patsientide puhul, kelle dTT, ECT ega aPTT ei ületa kohalike referentsväärtuste vahemiku järgi normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN), võib ägeda isheemilise insuldi raviks kaaluda fibrinolüütiliste ravimite kasutamist.

Operatsioonid ja sekkumised

Dabigatraaneteksilaati manustavatel patsientidel, kes lähevad operatsioonile või invasiivsetele protseduuridele, esineb suurenenud veritsusrisk. Seega võib kirurgiliste sekkumiste puhul vajalikuks osutuda dabigatraaneteksilaadiga ravi ajutine lõpetamine.

Patsiendid võivad kardioversiooni ajal dabigatraaneteksilaadiga ravi jätkata. Dabigatraaneteksilaadiga ravi kohta annuses 110 mg kaks korda ööpäevas puuduvad andmed patsientide kohta, kellele tehakse kodade virvendusarütmia raviks kateeterablatsiooni (vt lõik 4.2).

Ravi ajutisel lõpetamisel seoses sekkumistega tuleb olla ettevaatlik ja õigustatud on antikoagulatsiooni jälgimine. Neerupuudulikkusega patsientidel võib dabigatraani kliirens kesta kauem (vt lõik 5.2). Seda tuleb arvesse võtta enne igasuguseid protseduure. Sellistel juhtudel võib koagulatsioonianalüüs (vt lõigud 4.4 ja 5.1) aidata välja selgitada, kas hemostaas on ikka veel kahjustatud.

Erakorraline operatsioon või vältimatud protseduurid

Ravi dabigatraaneteksilaadiga tuleb ajutiselt lõpetada. Kui on vajalik hüübimisvastase toime kiire tühistamine, on täiskasvanud patsientide jaoks saadaval spetsiifiline dabigatraani toime tühistaja (idarutsizumab). Idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud. Hemodialüüs võib dabigatraani eemaldada.

Dabigatraani toime tühistamine eksponeerib patsiendid nende põhihaigusega seotud tromboosiriskile. Dabigatraaneteksilaadiga ravi võib taasalustada 24 tundi pärast idarutsizumabi manustamist, kui patsient on kliiniliselt stabiilne ning on saavutatud adekvaatne hemostaas.

Subakuutsed operatsioonid/sekkumised

Ravi dabigatraaneteksilaadiga tuleb ajutiselt lõpetada. Operatsiooni/interventsiooni tuleb võimaluse korral edasi lükata vähemalt kuni 12 tundi pärast viimase annuse manustamist. Kui operatsiooni ei ole võimalik edasi lükata, võib suureneha veritsusrisk. Tuleb kaaluda, kas suurem on võimaliku veritsuse või sekkumise edasilükkamise risk.

Plaaniline operatsioon

Ravi dabigatraaneteksilaadiga tuleb võimaluse korral lõpetada vähemalt 24 tundi enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure. Suurema veritsusriskiga patsientidel või suure operatsiooni korral, kus võib olla vajalik täielik hemostaas, tuleb kaaluda dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist 2...4 päeva enne operatsiooni.

Tabelis 7 on kokkuvõetult esitatud täiskasvanud patsientide ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure.

Tabel 7. Täiskasvanud patsientide ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure

Neerufunktsioon (CrCL ml/min)	Hinnanguline poolväärtusaeg (tunnid)	Ravi dabigatraaneteksilaadiga tuleb lõpetada enne plaanilist operatsiooni	
		Suur veritsusrisk või suur operatsioon	Standardne risk
≥ 80	~13	2 päeva varem	24 tundi varem
≥ 50...< 80	~15	2...3 päeva varem	1...2 päeva varem
≥ 30...< 50	~18	4 päeva varem	2...3 päeva varem (> 48 tunni)

Laste ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure on kokku võetud tabelis 8.

Tabel 8. Laste ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure

Neerufunktsioon (eGFR ml / min / 1,73 m ²)	Dabigatraaniga ravi lõpetamine enne plaanilist operatsiooni
> 80	24 tundi varem
50...80	2 päeva varem
< 50	Neid patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.3).

Spinaalanesteesia/epiduraalanesteesia/lumbaalpunksioon

Sellised protseduurid nagu spinaalanesteesia võivad vajada täielikku hemostaatilist funktsiooni.

Spinaal- või epiduraalhematoomi risk võib suureneda traumaatilise või korduva punkteerimise tagajärjel ja epiduraalkateetrite pikaajalisel kasutamisel. Pärast kateetri eemaldamist peab enne dabigatraaneteksilaadi esimese annuse manustamist mööduma vähemalt 2 tundi. Need patsiendid vajavad sagedast jälgimist spinaal- või epiduraalhematoomi neuroloogiliste sümptomite suhtes.

Postoperatiivne faas

Pärast invasiivset protseduuri või kirurgilist sekkumist tuleb ravi dabigatraaneteksilaadiga võimalikult kiiresti jätkata/alustada, niipea kui kliiniline olukord seda lubab ja on kindlaks tehtud piisav hemostaas.

Veritsusriskiga patsiente või patsiente, kellel on risk ravimi liiga suure kontsentratsiooni tekkeks, eriti vähenenud neerufunktsiooniga patsiente (vt ka tabel 5), tuleb ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kirurgilise suremuse suure riskiga ja trombemboolia riski püsiteguritega patsiendid

Nende patsientide kohta on dabigatraaneteksilaadi efektiivsus- ja ohutusandmed piiratud, seega tuleb neid ravida ettevaatusega.

Reieluukaela murru kirurgiline ravi

Puuduvad andmed dabigatraaneteksilaadi kasutamise kohta patsientidel, kellele tehakse reieluukaela murru korral kirurgilist ravi, seetõttu seda ravi ei soovitata.

Maksakahjustus

Peamistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kelle maksaensüümide aktiivsus oli > 2 ULN. Selle patsientide alarühmaga puudub ravikogemus, mistõttu dabigatraaneteksilaati ei soovitata selles erirühmas kasutada. Vastunäidustuseks on maksakahjustus või maksahaigus, mis võib olla eluohtlik (vt lõik 4.3).

Koostoime P-gp indutseerijatega

Samaaegne manustamine koos P-gp indutseerijatega põhjustab eeldatavasti dabigatraani kontsentratsiooni vähenemist plasmas, mistõttu seda tuleb vältida (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (DOACs), sealhulgas dabigatraaneteksilaat, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja kellel diagnoositakse antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kelle kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud korduva tromboosi juhtude suurema esinemissagedusega võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

Müokardiinfarkt (MI)

II faasi uuringus RE-LY (SPAF, vt lõik 5.1) oli MI üldine esinemise määr dabigatraaneteksilaadi annuse 110 mg manustamisel kaks korda ööpäevas 0,82% aastas, dabigatraaneteksilaadi annuse 150 mg manustamisel kaks korda ööpäevas 0,81% aastas ja varfariini manustamisel 0,64% aastas, kusjuures dabigatraani puhul suurenes suhteline risk varfariiniga võrreldes vastavalt 29% ja 27%. Olenemata ravist täheldati suurimat absoluutset MI riski järgmistes sarnase suhtelise riskiga alamrühmades: varasema MI-ga patsiendid; ≥ 65-aastased kas diabeedi või südame isheemiatõvega patsiendid; patsiendid, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli alla 40%, ning mööduka neerufunktsiooni häirega patsiendid. Lisaks täheldati suuremat MI riski patsientidel, kes manustasid samaaegselt ASH-d koos klopidoogreeliga või said klopidoogreeli monoterapiat.

Kolmes aktiivse kontrolliga SVT/KATE III faasi uuringus teatati MI esinemissageduse suurenemisest dabigatraaneteksilaati saanud patsientidel võrreldes nendega, kes said varfariini: 0,4% vs. 0,2% lühiajalistes uuringutes RE-COVER ja RE-COVER II ning 0,8% vs. 0,1% pikaajalises uuringus RE-MEDY. Suurenemine oli selles uuringus statistiliselt oluline ($p = 0,022$).

Uuringus RE-SONATE, milles võrreldi dabigatraaneteksilaati platseeboga, oli MI esinemissagedus dabigatraaneteksilaati saanud patsientidel 0,1% ja platseebot saanutel 0,2%.

Aktiivse vähktõvega patsiendid (SVT/KATE, VTE lastel)

Aktiivse vähktõve ja SVT/KATE-ga patsientidel ei ole ravimi efektiivsus ja ohutus tõestatud. Aktiivse vähktõvega laste kohta on efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud.

Lapsed

Mõnedel väga spetsiifiliste seisunditega, nt imendumist mõjutada võivad peensoolehaigused, lastel tuleb kaaluda parenteraalselt manustatavate antikoagulantide kasutamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed transporteritega

Dabigatraaneteksilaat on väljutustransporteri P-gp substraat. Samaaegsel P-gp inhibiitorite (vt tabel 9) manustamisel on oodata dabigatraani kontsentratsiooni suurenemist plasmas.

Dabigatraani koosmanustamisel tugevate P-gp inhibiitoritega on vajalik – kui pole spetsiifiliselt teisiti kirjeldatud – tähelepanelik kliiniline jälgimine (jälgimine veritsuse või aneemia nähtude suhtes). Annuste vähendamine võib olla vajalik kooskasutamisel teatavate P-gp inhibiitoritega (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

Tabel 9. Koostoimed transporteritega

<u>P-gp inhibiitorid</u>	
<i>Samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3)</i>	
Ketokonasool	Ketokonasool suurendas pärast ühekordse suukaudse 400 mg annuse manustamist dabigatraani AUC _{0...∞} ja C _{max} koguväärtusi vastavalt 2,38 korda ja 2,35 korda ja pärast 400 mg ketokonasooli korduvat suukaudset manustamist üks kord ööpäevas vastavalt 2,53 korda ja 2,49 korda.
Dronedaroon	Kui dabigatraaneteksilaati manustati dronedarooniga samaaegselt, suurenesid dabigatraani AUC _{0...∞} ja C _{max} koguväärtused pärast mitmekordset dronedarooni 400 mg annuse manustamist kaks korda ööpäevas vastavalt ligikaudu 2,4 korda ja 2,3 korda ja pärast dronedarooni ühekordse annuse 400 mg manustamist vastavalt ligikaudu 2,1 korda ja 1,9 korda.
Itrakonasool, tsüklosporiin	<i>In vitro</i> tulemuste põhjal võib eeldada sarnast toimet nagu ketokonasooli kasutamisel.
Glekapreviir/pibrentasviir	On täheldatud, et dabigatraaneteksilaadi samaaegne kasutamine P-gp inhibiitorite glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuste kombinatsiooniga suurendab dabigatraani kontsentratsiooni ja võib suurendada veritsusriski.
<i>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav</i>	
Takroliimus	<i>In vitro</i> on takroliimusel avastatud samasuguse tugevusastmega, P-gp-d inhibeeriv toime nagu itrakonasoolil ja tsüklosporiinil. Dabigatraaneteksilaati ei ole koos takroliimusega kliiniliselt uuritud. Ometi viitavad piiratud kliinilised andmed teise P-gp substraadiga (everoliimus) asjaolule, et takroliimus inhibeerib P-gp-d vähemal määral, kui on täheldatud tugevate P-gp inhibiitorite puhul.
<i>Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4)</i>	
Verapamiil	Dabigatraaneteksilaadi (150 mg) koosmanustamisel suukaudse verapamiiliga suurenesid dabigatraani C _{max} ja AUC, kuid selle muutuse suurusjärg oleneb verapamiili ravimvormist ja manustamise ajastusest (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Dabigatraani ekspositsiooni olulisimat suurenemist täheldati verapamiili toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi esmakordsel manustamisel üks tund enne dabigatraaneteksilaadi võtmist (C _{max} suurenes ligikaudu

	<p>2,8 korda ja AUC ligikaudu 2,5 korda). Toime vähenes progresseeruvalt verapamiili toimeainet aeglaselt vabastava ravimvormi manustamisel (C_{max} suurenes ligikaudu 1,9 korda ja AUC ligikaudu 1,7 korda) või verapamiili korduvate annuste manustamisel (C_{max} suurenes ligikaudu 1,6 korda ja AUC ligikaudu 1,5 korda).</p> <p>Mingit märkimisväärset koostoimet ei täheldatud verapamiili manustamisel 2 tundi pärast dabigatraaneteksilaati (C_{max} suurenes ligikaudu 1,1 korda ja AUC ligikaudu 1,2 korda). See on seletatav dabigatraani imendumise lõpule jõudmisega 2 tunni möödumisel.</p>
Amiodaroon	Dabigatraaneteksilaadi koosmanustamisel amiodarooni ühekordse suukaudse annusega 600 mg ei muutunud oluliselt amiodarooni ega tema aktiivse metaboliidi DEA imendumise ulatus ega kiirus. Dabigatraani AUC ja C_{max} suurenesid vastavalt ligikaudu 1,6 ja 1,5 korda. Arvestades amiodarooni pika poolväärtusajaga, võivad potentsiaalsed koostoimed avalduda mitme nädala jooksul pärast amiodarooniga ravi lõpetamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Kinidiin	Kinidiini anti 200 mg annusena iga teise tunni järel kuni koguanuseni 1000 mg. Dabigatraaneteksilaati anti kaks korda ööpäevas kolmel järjestikusel päeval, kolmandal päeval kas koos kinidiiniga või ilma selleta. Kinidiini samaaegse manustamise korral suurenesid dabigatraani $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ keskmiselt vastavalt 1,53 korda ja 1,56 korda (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Klaritromütsiin	Klaritromütsiini (500 mg 2 korda ööpäevas) manustamisel koos dabigatraaneteksilaadiga tervetele vabatahtlikele suurenesid AUC ligikaudu 1,19 korda ja C_{max} ligikaudu 1,15 korda.
Tikagreloor	<p>Dabigatraaneteksilaadi ühekordse 75 mg annuse koosmanustamisel tikagreloori 180 mg küllastusannusega suurenesid dabigatraani AUC ja C_{max} vastavalt 1,73 korda ja 1,95 korda. Pärast tikagreloori korduvate 90 mg annuste manustamist kaks korda ööpäevas suurenevad dabigatraani ekspositsiooni C_{max} ja AUC vastavalt 1,56 korda ja 1,46 korda.</p> <p>Tikagreloori 180 mg küllastusannuse samaaegsel manustamisel 110 mg dabigatraaneteksilaadiga (püsikontsentratsiooni puhul) suurenesid dabigatraani $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ vastavalt 1,49 korda ja 1,65 korda võrreldes dabigatraaneteksilaadi monoterapiaga. Tikagreloori 180 mg küllastusannuse manustamisel 2 tundi pärast dabigatraaneteksilaadi 110 mg annuse manustamist (püsikontsentratsiooni puhul) suurenesid dabigatraani $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ vähem, vastavalt 1,27 korda ja 1,23 korda võrreldes dabigatraaneteksilaadi monoterapiaga. Tikagrelooriga ravi alustamisel soovitatakse manustada küllastusannus sellise ajalise nihkega.</p> <p>Tikagreloori 90 mg annuse manustamisel 2 korda ööpäevas (säilitusannus) samaaegselt 110 mg dabigatraaneteksilaadiga suurenesid dabigatraani korrigeeritud $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ vastavalt 1,26 ja 1,29 korda võrreldes dabigatraaneteksilaadi monoterapiaga.</p>
Posakonasool	Ka posakonasool inhibeerib mingil määral P-gp-d, kuid seda ei ole kliiniliselt uuritud. Dabigatraaneteksilaadi ja posakonasooli koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.

<u>P-gp indutseerijad</u>	
<i>Samaaegset kasutamist tuleb vältida</i>	
Nt rifampitsiin, naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamasepiin või fenütoiin	Samaaegne manustamine põhjustab oodatavasti dabigatraani kontsentratsiooni vähenemist. Uuritava indutseerija rifampitsiini eelnev manustamine annustes 600 mg üks kord ööpäevas 7 päeva vältel vähendas dabigatraani maksimaalset ja üldekspositsiooni vastavalt 65,5% ja 67% võrra. Pärast rifampitsiiniga ravi lõppu vähenes 7. päevaks indutseeriv toime ja jõudis dabigatraani ekspositsiooni referentsväärtuse lähedale. Pärast järgmist 7 päeva täiendavat biosaadavuse suurenemist ei täheldatud.
<u>Proteaasi inhibiitorid, nagu ritonaviir</u>	
<i>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav</i>	
Nt ritonaviir ja selle kombinatsioonid muude proteaasi inhibiitoritega	Need avaldavad toimet P-gp-le (kas inhibeerides või indutseerides). Neid ei ole uuritud, mistõttu neid ei soovitata kasutada samaaegselt dabigatraaneteksiladiga.
<u>P-gp substraat</u>	
Digoksiin	Uuringus, mis tehti 24 tervel uuritaval ja milles dabigatraaneteksiladi manustati samaaegselt digoksiiniga, ei täheldatud mingeid muutusi digoksiini toimes ega kliiniliselt olulisi muutusi dabigatraani ekspositsioonis.

Antikoagulandid ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid

Seni puuduvad kogemused või kogemus on piiratud järgmiste ravimitega, mis võivad dabigatraaneteksiladiga samaaegsel kasutamisel suurendada veritsusriski: antikoagulandid, nt fraktsioneerimata hepariin (UFH), väikse molekulmassiga hepariinid (*low molecular weight heparin*, LMWH) ja hepariini derivaadid (fondaparinuks, desirudiin), trombolüütilised ravimid ja K-vitamiini antagonistid, rivaroksabaan või muud suukaudsed antikoagulandid (vt lõik 4.3) ning trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid, nt GPIIb/IIIa retseptorite antagonistid, tiklopidiin, prasugreel, tikagreloor, dekstraan ja sulfiinpürasoon (vt lõik 4.4).

III faasi uuringus RE-LY (vt lõik 5.1) kogutud andmete põhjal täheldati, et muude suukaudsete või parenteraalsete antikoagulantide samaaegne kasutamine suurendab nii dabigatraaneteksiladi kui ka varfariini puhul suurte verejooksude esinemissagedust ligikaudu 2,5 korda; see on peamiselt seotud ühelt antikoagulandilt teisele üleviimisega (vt lõik 4.3). Lisaks suurendas trombolüütikumide, ASH või klopidoogreeli samaaegne kasutamine suurte verejooksude esinemissagedust nii dabigatraaneteksiladi kui ka varfariini manustamise puhul peaaegu kaks korda (vt lõik 4.4).

UFH-d tohib manustada sellistes annustes, mis on vajalikud tsentraalsete venoossete või arteriaalsete püsikateetrite avatuna hoidmiseks või kodade virvendusarütmia raviks tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõik 4.3).

Tabel 10. Koostoimed antikoagulantide ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimitega

MSPVA-d	Lühiajaliseks analgeesiaks manustatud MSPVA-de puhul ei ole ilmnenud seost veritsusriski suurenemisega, kui nendega samaaegselt manustatakse dabigatraaneteksilaati. Pikaajalisel kasutamisel uuringus RE-LY suurendasid MSPVA-d veritsusriski ligikaudu 50% võrra nii dabigatraaneteksilaadi kui ka varfariini puhul.
Klopidogreel	Noortel tervetel meessoost vabatahtlikel ei põhjustanud dabigatraaneteksilaadi ja klopidogreeli samaaegne manustamine kapillaarse veritsusaja pikenemist võrreldes klopidogreeli monoterapiaga. Lisaks sellele jäid dabigatraani AUC _{t,ss} ja C _{max,ss} ning dabigatraani koaguleeriv toime või klopidogreeli toimele viitav trombotsüütide agregatsioon kombineeritud ravi ja vastavate monoterapiate võrdluses praktiliselt muutumatuks. Klopidogreeli 300 mg või 600 mg küllastusannuste manustamisel suurenesid dabigatraani AUC _{t,ss} ja C _{max,ss} ligikaudu 30..40% võrra (vt lõik 4.4).
ASH	ASH ja 150 mg dabigatraaneteksilaadi samaaegne manustamine kaks korda ööpäevas võib suurendada 81 mg ja 325 mg ASH puhul mis tahes veritsuste riski vastavalt 12...18% võrra ja 24% võrra (vt lõik 4.4).
LMWH	LMWH-de, nt enoksapariin, ja dabigatraaneteksilaadi samaaegset kasutamist ei ole spetsiifiliselt uuritud. Pärast üleviimist 3-päevaselt ravilt enoksapariiniga annustes 40 mg üks kord ööpäevas subkutaanselt oli dabigatraani ekspositsioon 24 tundi pärast enoksapariini viimase annuse manustamist veidi väikesem kui pärast dabigatraaneteksilaadi (ühekordne 220 mg annus) monoterapiat. Pärast dabigatraaneteksilaadi manustamist enoksapariini eelravi järgselt täheldati FXa/FIIa vastase toime suurenemist võrreldes dabigatraaneteksilaadi monoterapiaga. Arvatakse, et see on tingitud enoksapariiniga ravi ülekanduvast toimest, ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. Eelravi enoksapariiniga ei muutnud oluliselt muude dabigatraaniga seotud antikoagulatsioonianalüüside tulemusi.

Muud koostoimed**Tabel 11. Muud koostoimed**

<i>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) või selektiivsed serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)</i>	
SSRI-d, SNRI-d	SSRI-d ja SNRI-d suurendasid veritsusriski kõigis RE-LY uuringu ravirühmades.
<i>Mao pH-le toimet avaldavad ained</i>	
Pantoprasool	Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ja pantoprasooli samaaegsel manustamisel täheldati ligikaudu 30%-list dabigatraani AUC vähenemist. Kliinilistes uuringutes on koos dabigatraaneteksilaadiga Dabigatraaneteksilaat manustatud pantoprasooli ja muid PPI-sid ning ei täheldatud, et samaaegne ravi PPI-dega vähendaks dabigatraaneteksilaadi Dabigatraaneteksilaat efektiivsust.
Ranitidiin	Ranitidiini manustamine koos dabigatraaneteksilaadiga ei avaldanud kliiniliselt olulist toimet dabigatraani imendumise ulatusele.

Dabigatraaneteksilaadi ja dabigatraani metaboolse profiiliga seotud koostoimed

Dabigatraaneteksilaat ja dabigatraan ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümsüsteemi abil ning ei avalda *in vitro* toimet inimese tsütokroom P450 ensüümidele. Seetõttu ei ole oodata nendega seotud ravimite koostoimeid dabigatraaniga.

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad dabigatraaneteksilaadiga Dabigatraaneteksilaat ravi ajal rasestumist vältima.

Rasedus

Dabigatraaneteksilaadi kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal andmeid.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne oht inimesele ei ole teada.

Dabigatraaneteksilaati ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Imetamine

Dabigatraani toime kohta rinnaga toidetavatele imikutele kliinilised andmed puuduvad.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada dabigatraaneteksilaadiga Dabigatraaneteksilaat ravi ajal.

Fertiilsus

Andmed inimeste kohta puuduvad.

Loomkatsetes täheldati toimet emasloomade fertiilsusele, mis avaldus implantatsioonide vähenemisenä ja implantatsioonieelse tiinuse katkemise sagenemisenä 70 mg/kg annuste (see on 5 korda suurem plasmakontsentratsioon kui patsientidel) manustamisel. Mingeid muid toimeid emasloomade fertiilsusele ei täheldatud. Mõju isasloomade fertiilsusele puudus. Rottidel ja küülikutel täheldati loote kehakaalu ja eluvõimelisuse vähenemist koos embrüonaalsete hälvete sagenemisega emasloomale toksiliste annuste manustamisel (see on 5...10 korda suurem plasmakontsentratsioon kui patsientidel). Pre- ja postnataalses uuringus täheldati lootesuremuse suurenemist emasloomale toksiliste annuste (annus, mis vastas 4 korda suuremale plasmakontsentratsioonile, kui oli patsientidel täheldatud) manustamisel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dabigatraaneteksilaat ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Dabigatraaneteksilaati on hinnatud kliinilistes uuringutes kokku ligikaudu 64 000 patsiendil, nendest ligikaudu 35 000 patsienti raviti dabigatraaneteksilaadiga.

Kõrvaltoimed esinesid kokku ligikaudu 9%-l patsientidest, keda raviti seoses plaanilise puusa- või põlveliigese operatsiooniga (lühiajaline ravi kestusega kuni 42 päeva), 22%-l kodade virvendusarütmiaga patsientidest, keda raviti insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks (pikaajaline ravi kestusega kuni 3 aastat), 14%-l patsientidest, keda raviti SVT/KATE tõttu ja 15%-l patsientidest, keda raviti SVT/KATE ennetamiseks.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on verejooksud, mis esinevad ligikaudu 14%-l patsientidest, keda raviti lühiajaliselt seoses plaanilise puusa- või põlveliigese kirurgilise asendamisega, 16,6%-l kodade virvendusarütmiaga patsientidest, keda raviti pikaajaliselt insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks, ja 14,4%-l täiskasvanud patsientidest, keda raviti SVT/KATE tõttu. Lisaks esines

verejooks 19,4%-l SVT/KATE ennetamise uuringu RE-MEDY patsientidest (täiskasvanud patsientidel) ja 10,5%-l SVT/KATE ennetamise uuringu RE-SONATE patsientidest (täiskasvanud patsiendid).

Kuna neil kolmel näidustusel ravitavate patsientide rühmad ei ole võrreldavad ja veritsusepisoodid esinevad mitmes organsüsteemi klassis, on suurte ja igasuguste verejooksude kokkuvõtlikud kirjeldused rühmitatud näidustuse järgi ning esitatud alljärgnevas tabelites 13...17.

Ehkki suurte või raskete verejooksude esinemissagedus on kliinilistes uuringutes olnud väike, võib neid siiski esineda ning hoolimata asukohast võivad need põhjustada püsivat puuet, eluohtlikke või koguni letaalseid tagajärgi.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 12 on esitatud kõrvaltoimed, mis on kindlaks tehtud uuringutes ja turuletulekujärgsete andmete põhjal järgmiste näidustuste korral: VTE primaarne preventioon pärast puusa- või põlveliigese kirurgilist asendamist, tromboolilise insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine kodade virvendusarütmia patsientidel, SVT/KATE ravi ja SVT/KATE ennetamine. Need on liigitatud organsüsteemi klassi nimetuse ja esinemissageduse alusel, lähtuvalt järgmisest määratlusest: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 12. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass / eelistermin	Esinemissagedus		
	VTE primaarne preventioon pärast puusa- või põlveliigese kirurgilist asendamist	Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine kodade virvendusarütmia patsientidel	SVT/KATE ravi ja SVT/KATE ennetamine
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Aneemia	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Hemoglobiinisalduse vähenemine	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Trombotsütopeenia	Harv	Aeg-ajalt	Harv
Hematokriti väärtuse vähenemine	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Neutropeenia	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Agranulotsütoos	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus ravimi suhtes	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lööve	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kihelus	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Anafülaktiline reaktsioon	Harv	Harv	Harv
Angioödem	Harv	Harv	Harv
Urtikaaria	Harv	Harv	Harv
Bronhospasm	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Närvisüsteemi häired			
Koljusisene verejooks	Harv	Aeg-ajalt	Harv
Vaskulaarsed häired			
Hematoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Hemorraagia	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Haava veritsus	Aeg-ajalt	-	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Ninaverejooks	Aeg-ajalt	Sage	Sage

Verikõha	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired			
Seedetrakti verejooks	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Kõhuvalu	Harv	Sage	Aeg-ajalt
Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Düspepsia	Harv	Sage	Sage
Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Pärasoole verejooks	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Veritsevad hemorroidid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti haavand, sh söögitoru haavand	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Gastroösofagiit	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Düsfaagia	Harv	Aeg-ajalt	Harv
Maksa ja sapiteede häired			
Maksafunktsiooni häire / kõrvalekalded maksafunktsiooni uuringutulemustes	Sage	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Harv	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Naha veritsus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Alopeetsia	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Hemartroos	Aeg-ajalt	Harv	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired			
Urogenitaaltrakti veritsus, sh hematuuria	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Süstekoha veritsus	Harv	Harv	Harv
Kateteriseerimiskoha veritsus	Harv	Harv	Harv
Verine eritus	Harv	-	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
Traumaatiline verejooks	Aeg-ajalt	Harv	Aeg-ajalt
Sisselõikekoha veritsus	Harv	Harv	Harv
Protseduurijärgne hematoom	Aeg-ajalt	-	-
Protseduurijärgne verejooks	Aeg-ajalt	-	
Postoperatiivne aneemia	Harv	-	-
Protseduurijärgne eritus	Aeg-ajalt	-	-
Haavaeritus	Aeg-ajalt	-	-
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid			
Haava drenaaž	Harv	-	-
Protseduurijärgne drenaaž	Harv	-	-

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Veritsusreaktsioonid

Farmakoloogilise toimeviisi tõttu võib dabigatraaneteksilaadi kasutamist seostada varjatud või nähtava veritsuse suurenenud riskiga mis tahes koes või organis. Nähud, sümptomid ja nende raskusaste (sh letaalne lõpe) erinevad veritsuse ja/või aneemia asukoha ja intensiivsuse või ulatuse osas. Kliinilistes uuringutes täheldati limaskestast verejooksu (nt seedetrakti, urogenitaaltrakti) pikaajalise dabigatraaneteksilaadiga ravi korral sagedamini kui K-vitamiini antagonistidega (*vitamin K antagonists*, VKA) ravimisel. Seetõttu on varjatud veritsuse tuvastamisel lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele abi ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsetest analüüsides. Veritsusrisk võib suurenedada teatud patsiendirühmades, nt mõõduka neerukahjustusega patsientidel ja/või patsientidel, kes saavad samaaegset hemostaasile toimet avaldavat ravi või tugeva toimega P-gp inhibiitoreid (vt lõik 4.4 „Hemorraagia risk“). Hemorraagilised tüsistused võivad avalduda nõrkuse, kahvatuse, pearingluse, peavalu või seletamatu tursena, düspnoe ja seletamatu šokina.

Dabigatraaneteksilaadi kasutamisel on teatatud teadaolevatest veritsusega seotud tüsistustest, nt kompartmentsündroom ja hüpoperfusioonist tingitud äge neerupuudulikkus ning antikoagulandi kasutamise seotud nefropaatia patsientidel, kellel on selle teket soodustavad riskitegurid. Seetõttu tuleb iga antikoagulantravi saava patsiendi seisundi hindamisel arvestada hemorraagia võimalusega. Täiskasvanud patsientidele on kontrollimatu verejooksu korral dabigatraani jaoks saadaval spetsiifiline toime tühistaja idarutsizumab (vt lõik 4.9).

VTE primaarne preventioon ortopeedilises kirurgias

Tabelis 13 on esitatud patsientide arv (%), kellel esines kahes keskses kliinilises uuringus VTE preventiooni raviperioodil kõrvaltoime veritsus, annuse järgi.

Tabel 13. Patsientide arv (%), kellel esines kõrvaltoime veritsus

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg üks kord ööpäevas N (%)	Dabigatraaneteksilaat 220 mg üks kord ööpäevas N (%)	Enoksapariin N (%)
Ravitud	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Tugev veritsus	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Mis tahes veritsus	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud, NVAF-i ja vähemalt veel ühe riskifaktoriga patsientidel

Tabelis 14 on esitatud veritsusepisoodid kodade virvendusarütmia patsientidel insuldi ja süsteemse emboolia preventiooni uurivas keskses uuringus. Suured verejooksud ja kõik verejooksud on esitatud eraldi.

Tabel 14. Veritsusepisoodid kodade virvendusarütmiaga patsientidel insuldi ja süsteemse emboolia preventiooni uuringus

	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Randomiseeritud uuritavaid	6015	6076	6022
Suur verejooks	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Koljusisene verejooks	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Seedetrakti verejooks	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Letaalse lõppega verejooks	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Väike verejooks	1566 (13,16%)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Mis tahes verejooks	1759 (14,78%)	1997 (16,60%)	2169 (18,39%)

Dabigatraaneteksilaadi annusele 110 mg kaks korda ööpäevas või 150 mg kaks korda ööpäevas randomiseeritud uuritavatel esines märkimisväärselt väiksem eluohtlike verejooksude ja koljusiseste verejooksude risk kui varfariini puhul [$p < 0,05$]. Dabigatraaneteksilaadi mõlema tugevusega kaasnes ka statistiliselt oluliselt väiksem üldine veritsuse määr. Dabigatraaneteksilaadi annusele 110 mg kaks korda ööpäevas randomiseeritud uuritavatel esines märkimisväärselt väiksem suurte verejooksude risk kui varfariini puhul (riskitiheduste suhe 0,81 [$p = 0,0027$]). Dabigatraaneteksilaadi annusele 150 mg kaks korda ööpäevas randomiseeritud uuritavatel esines märkimisväärselt suurem suurte seedetrakti verejooksude risk kui varfariini puhul (riskitiheduste suhe 1,48 [$p = 0,0005$]). Seda toimet täheldati eeskätt ≥ 75 aasta vanustel patsientidel.

Dabigatraani kliiniline kasu insuldi ja süsteemse emboolia preventiooni ja koljusisese verejooksu riski vähendamisel varfariiniga võrreldes säilib erinevates alamrühmades (nt neerukahjustus, vanus, samaaegne ravi trombolüütikumide või P-gp inhibiitoritega). Kuigi teatud patsientide alamrühmades suureneb antikoagulantraviga seoses suurte verejooksude risk, on dabigatraaniga seotud veritsusriski suurenemine tingitud seedetrakti verejooksust, mida täheldatakse tüüpiliselt esimese 3...6 kuu jooksul pärast ravi alustamist dabigatraaneteksilaadiga.

SVT ja KATE ravi ning taastekke ennetamine täiskasvanutel (SVT/KATE ravi)

Tabelis 15 on esitatud veritsusepisoodide andmed ühendatud kesketest uuringutest RE-COVER ja RE-COVER II, milles uuriti SVT ja KATE ravi. Ühendatud uuringute esmaste ohutuse tulemusnäitajate (suur verejooks, suur või kliiniliselt oluline verejooks ja mis tahes verejooks) väärtused olid oluliselt väiksemad kui varfariini nominaalse alfa väärtuse (5%) puhul.

Tabel 15. Veritsusepisoodid uuringutes RE-COVER ja RE-COVER II, milles uuriti SVT ja KATE ravi

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin	Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% usaldusvahemik)
Ohutusanalüüsi kaasatud patsiente	2456	2462	
Suured veritsusepisoodid	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Koljusisene verejooks	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Suur seedetrakti verejooks	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Eluohtlik verejooks	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Suured veritsusepisoodid / kliiniliselt olulised verejooksud	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Mis tahes verejooks	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Seedetrakti mis tahes verejooks	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

Mõlema ravi puhul arvestatakse veritsusepisooide alates dabigatraaneteksilaadi või varfariini esimesest suukaudsest manustamisest pärast parenteraalse ravi lõpetamist (ainult suukaudse ravi periood). See hõlmab kõiki veritsusepisooide, mis esinesid dabigatraaneteksilaadiga ravi ajal. Kaasa on arvatud kõik varfariiniga ravi ajal esinenud veritsusepisoodid, välja arvatud need, mida täheldati varfariini ja parenteraalse ravi kattumise ajal.

Tabelis 16 on esitatud veritsusepisoodid keskses uuringus RE-MEDY, milles uuriti SVT ja KATE ennetamist. Dabigatraaneteksilaadi manustanud patsientidel olid mõnede veritsusepisoodide (suured verejooksud (SVJ) / kliiniliselt olulised verejooksud (KOVJ), mis tahes verejooksud) näitajad nominaalse alfa väärtuse (5%) korral oluliselt väiksemad kui varfariini saanutel.

Tabel 16. Veritsusepisoodid uuringus RE-MEDY, milles uuriti SVT ja KATE ennetamist

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin	Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% usaldusvahemik)
Ravitud patsiente	1430	1426	
Suured veritsusepisoodid	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Koljusisene verejooks	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Ei saa arvutada*
Suur seedetrakti verejooks	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Ei saa arvutada *
Eluohtlik verejooks	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Ei saa arvutada *
Suured veritsusepisoodid / kliiniliselt olulised verejooksud	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Mis tahes verejooks	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Seedetrakti mis tahes verejooks	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

* Riskitiheduste suhet ei saa hinnata, kuna kummaski kohordis/ravirühmas ei esinenud ühtki episoodi.

Tabelis 17 on esitatud veritsusepisoodid keskses uuringus RE-SONATE, milles uuriti SVT ja KATE ennetamist. Dabigatraaneteksilaaati manustanud patsientidel olid SVJ-ide/KOVJ-ide esinemissagedus kokku ja mis tahes verejooksude esinemissagedus nominaalse alfa väärtuse (5%) korral tunduvalt väiksemad kui platseebot saanutel.

Tabel 17. Veritsusepisoodid uuringus RE-SONATE, milles uuriti SVT ja KATE ennetamist

	Dabigatraaneteksilaaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Riskitiheduste suhe võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik)
Ravitud patsiente	684	659	
Suured veritsusepisoodid	2 (0,3%)	0	Ei saa arvutada *
Koljusisene verejooks	0	0	Ei saa arvutada *
Suur seedetrakti verejooks	2 (0,3%)	0	Ei saa arvutada *
Eluohtlikud verejooksud	0	0	Ei saa arvutada *
Suured veritsusepisoodid / kliiniliselt olulised verejooksud	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Mis tahes verejooks	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Seedetrakti mis tahes verejooksud	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

* Riskitiheduste suhet ei saa hinnata, kuna kummaski ravirühmas ei esinenud ühtki episoodi.

Agranulotsütoos ja neutropeenia

Dabigatraaneteksilaaadi kasutamisel pärast müügiloa väljastamist on väga harva teatatud agranulotsütoosist ja neutropeeniast. Kuna turuletulekujärgse seire ajal teatatakse kõrvaltoimetest teadmata suurusega populatsioonides, ei saa nende esinemissagedust usaldusväärset kindlaks teha. Hinnanguliselt teatati agranulotsütoosist sagedusega 7 juhtu 1 miljoni patsientaasta kohta ja neutropeeniast sagedusega 5 juhtu 1 miljoni patsientaasta kohta.

Lapsed

Dabigatraaneteksilaaadi ohutust VTE ravi ja VTE taastekke ennetamiskorral lastel uuriti kahes III faasi uuringus (DIVERSITY ning 1160.108). Dabigatraaneteksilaaadiga on kokku ravitud 328 last. Patsientidele manustati dabigatraaneteksilaaadi vanusekohase ravimvormi vanuse ja kehakaalu põhjal kohandatud annused.

Üldiselt eeldatakse, et laste ohutusprofiil on sama nagu täiskasvanutel.

Kõrvaltoimed esinesid kokku 26%-l lastest, kellele manustati dabigatraaneteksilaaati VTE raviks ja VTE taastekke ennetamiseks.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 18 on näidatud laste VTE ravi ja VTE taastekke ennetamise uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed. Need on liigitatud organsüsteemi klassi nimetuse ja esinemissageduse alusel, lähtuvalt järgmisest määratlusest: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 18. Kõrvaltoimed

	Esinemissagedus
Organsüsteemi klass / eelistermin	VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Aneemia	Sage
Hemoglobiinisisalduse vähenemine	Aeg-ajalt
Trombotsütopeenia	Sage
Hematokriti väärtuse vähenemine	Aeg-ajalt
Neutropeenia	Aeg-ajalt
Agranulotsütoos	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus ravimi suhtes	Aeg-ajalt
Lööve	Sage
Kihelus	Aeg-ajalt
Anafülaktiline reaktsioon	Teadmata
Angioödeem	Teadmata
Urtikaaria	Sage
Bronhospasm	Teadmata
Närvisüsteemi häired	
Koljusisene verejooks	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	
Hematoom	Sage
Hemorraagia	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Ninaverejooks	Sage
Veriköha	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	
Seedetrakti verejooks	Aeg-ajalt
Kõhuvalu	Aeg-ajalt
Kõhulahtisus	Sage
Düspepsia	Sage
Iiveldus	Sage
Pärasoole verejooks	Aeg-ajalt
Veritsevad hemorroidid	Teadmata
Seedetrakti haavand, sh söögitoru haavand	Teadmata
Gastroösofagiit	Aeg-ajalt
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Sage
Oksendamine	Sage
Düsfaagia	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	
Maksafunktsiooni häire / kõrvalekalded maksafunktsiooni uuringutulemustes	Teadmata
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage
Hüperbilirubineemia	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Naha veritsus	Aeg-ajalt
Alopeetsia	Sage

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Hemartroos	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	
Urogenitaaltrakti veritsus, sh hematuuria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Süstekoha veritsus	Teadmata
Kateteriseerimiskoha veritsus	Teadmata
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Traumaatiline verejooks	Aeg-ajalt
Sisselõikekoha veritsus	Teadmata

Veritsusreaktsioonid

Kahes III faasi uuringus lastel VTE ravi ja VTE taastekke ennetamise näidustusel esines 7 patsiendil (2,1%) suur verejooks, 5 patsiendil (1,5%) kliiniliselt oluline mittestuur veritsus ning 75 patsiendil (22,9%) väike veritsus. Veritsuste sagedus oli üldiselt kõige vanemas vanuserühmas (12...< 18 aastat 28,6%) suurem kui nooremates vanuserühmades (sünnist kuni < 2 aastat 23,3%; 2...< 12 aastat 16,2%). Hoolimata asukohast võivad suured või tõsised verejooksud põhjustada püsivat puuet, eluohtlikke või koguni letaalseid tagajärgi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovitavatest suuremate dabigatraaneteksilaadi annuste manustamine põhjustab patsiendil suuremat veritsusriski.

Üleannustamise kahtlusel võivad koagulatsioonianalüüsid aidata veritsusriski kindlaks määrata (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Kalibreeritud kvantitatiivne dTT analüüs või korduvad dTT mõõtmised võimaldavad ennustada aega kuni dabigatraani teatavate kontsentratsioonide saabumiseni (vt lõik 5.1) – ka siis, kui on võetud täiendavad meetmed, nt dialüüs.

Liigse antikoagulatsiooni korral võib vajalikuks osutuda dabigatraaneteksilaadiga ravi katkestamine. Kuna dabigatraan eritub eeskätt neerude kaudu, tuleb tagada piisav diurees. Kuna dabigatraan seondub valkudega vähesel määral, on see dialüüsitav, kuid kliinilised kogemused, mis kinnitaksid selle meetodi kasulikkust, on piiratud (vt lõik 5.2).

Veritsusega seotud tüsistuste ravi

Hemorraagiliste tüsistuste puhul tuleb dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetada ja verejooksu allikat uurida. Olenevalt kliinilisest situatsioonist tuleb ravimi määranud arsti otsuse kohaselt kasutada sobivat toetusravi, nt kirurgiline hemostaas ja veremahu asendamine.

Olukordades, kus täiskasvanud patsientidel on vajalik dabigatraani antikoagulatiivse toime kiire tühistamine, on saadaval spetsiifiline toime tühistaja (idarutsizumab), mis on dabigatraani farmakodünaamilise toime antagonist. Idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Kaaluda võib hüübimisfaktorite kontsentratsioonide (aktiveeritud või aktiveerimata) või rekombinantse VIIa-faktori kasutamist. On mõned eksperimentaalsed tõendid, mis toetavad nende ravimite rolli dabigatraani antikoagulatiivse toime tühistamises, kuid nende kasulikkuse kohta kliinilises olukorras, samuti on andmed trombemboolia võimaliku taastekke riski kohta väga piiratud. Pärast soovitatud hüübimisfaktorite kontsentratsioonide manustamist võivad koagulatsioonianalüüsid muutuda

mitteusaldusvääreteks. Nende analüüside tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega. Samuti tuleb kaaluda trombotsüütide kontsentratsioonide manustamise vajadust sellistel juhtudel, kui esineb trombotsütopeeniat või on kasutatud pika toimega trombolüütikume. Kogu sümptomaatilist ravi tuleb teostada arsti otsuse kohaselt.

Suurte verejooksude puhul tuleb kaaluda konsulteerimist koagulatsioonile spetsialiseerunud hematoloogiga, kui vastav spetsialist on kohapeal kättesaadav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained, otsesed trombiini inhibiitorid, ATC-kood: B01AE07.

Toimemehhanism

Dabigatraaneteksilaat on väikese molekulmassiga eelravim, millel puudub farmakoloogiline toime. Pärast suukaudset manustamist imendub dabigatraaneteksilaat kiiresti ja muundatakse esteraaskatalüüsitud hüdroolüüsi abil vereplasmas ja maksas dabigatraaniks. Dabigatraan on tugev, konkureeriv ja tühistatava toimega otsene trombiini inhibiitor ning on põhiline toimeaine plasmas. Kuna trombiin (seriini proteaas) võimaldab vere hüübimisprotsessis fibrinogeeni muundumist fibriniks, takistab selle inhibeerimine trombidete teket. Dabigatraan inhibeerib vaba trombiini, fibriniga seondunud trombiini ja trombiini esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

In vivo ja *ex vivo* loomkatsed on tõestanud pärast dabigatraani intravenooset ja pärast dabigatraaneteksilaadi suukaudset manustamist tromboosi erinevates loomudelites dabigatraani tromboosivastast efektiivsust ning antikoagulaatiivset toimet.

Dabigatraani plasmakontsentratsiooni ja antikoagulaatiivse toime tugevuse vahel on II faasi uuringute põhjal selge korrelatsioon. Dabigatraan pikendab trombiiniaega (*thrombin time*, TT), ECT-d ja aPTT-d.

Kalibreeritud kvantitatiivne dTT analüüs annab dabigatraani hinnangulise plasmakontsentratsiooni, mida saab võrrelda ootuspäraste dabigatraani plasmakontsentratsioonidega. Kui kalibreeritud dTT analüüs annab dabigatraani plasmakontsentratsiooni tulemuseks kvantifikatsiooni piiril või alla selle oleva väärtuse, tuleb kaaluda täiendava koagulatsioonianalüüsi, nagu TT, ECT või aPTT tegemist.

ECT analüüsiga võib otse mõõta otseste trombiini inhibiitorite aktiivsust.

aPTT analüüs on laialdaselt kättesaadav ja annab ligikaudse hinnangu dabigatraaniga saavutatud antikoagulatsiooni intensiivsusele. Siiski on aPTT analüüsi tundlikkus piiratud ning see ei sobi antikoagulaatiivse toime täpseks kvantifitseerimiseks, eriti dabigatraani suurte plasmakontsentratsioonide korral. Ehkki suuri aPTT väärtusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, näitab suur aPTT väärtus, et patsiendil on avaldunud ravimi antikoagulaatiivne toime.

Üldiselt saab oletada, et need antikoagulaatiivset toimet mõõtvad analüüsid võivad kajastada dabigatraani kontsentratsioone ning anda juhiseid veritsusriski hindamiseks, st et dabigatraani minimaalsete sisalduste või minimaalse kontsentratsiooni juures tehtud koagulatsioonianalüüsi, nt aPTT (aPTT läviväärtused vt lõik 4.4, tabel 6), korral 90. protsentiili ületamine on arvatavasti seotud suurema veritsusriskiga.

VTE primaarne preventatsioon ortopeedilises kirurgias

Dabigatraani maksimaalsete plasma püsikontsentratsioonide (pärast 3. päeva) geomeetriline keskmine, mõõdetuna ligikaudu 2 tundi pärast 220 mg dabigatraaneteksilaadi manustamist, oli 70,8 ng/ml, vahemikus 35,2...162 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus). Dabigatraani minimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine, mõõdetuna manustamiste vahelise perioodi lõpus (s.o. 24 tundi pärast 220 mg dabigatraani annuse manustamist), oli keskmiselt 22,0 ng/ml, vahemikus 13,0...35,7 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus).

Sihtotstarbelises uuringus üksnes mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens, CrCL 30...50 ml/min), kes said raviks dabigatraaneteksilaati 150 mg üks kord ööpäevas, oli dabigatraani minimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine, mõõdetuna manustamiste vahelise perioodi lõpus, keskmiselt 47,5 ng/ml, vahemikus 29,6...72,2 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus).

Patsientidel, keda raviti pärast puusa- või põlveliigese asendusoperatsiooni VTE preventiooni näidustusel annusega 220 mg dabigatraaneteksilaati üks kord ööpäevas:

- oli dabigatraani plasmakontsentratsioonide 90. protsentiil 67 ng/ml, mõõdetuna minimaalse kontsentratsiooni ajal (20...28 tundi pärast eelmise annuse manustamist) (vt lõigud 4.4 ja 4.9);
- oli aPTT 90. protsentiil minimaalse kontsentratsiooni ajal (20...28 tundi pärast eelmise annuse manustamist) 51 sekundit, mis on 1,3-kordne normi ülempiir.

Patsientidel, keda raviti pärast puusa- või põlveliigese asendusoperatsiooni VTE preventiooni näidustusel annusega 220 mg dabigatraaneteksilaati üks kord ööpäevas, ECT-d ei mõõdetud.

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud, NVAF-i ja vähemalt veel ühe riskifaktoriga patsientidel (SPAF)

Dabigatraani maksimaalsete plasma püsikontsentratsioonide geomeetriline keskmine, mõõdetuna ligikaudu 2 tundi pärast 150 mg dabigatraaneteksilaadi manustamist kaks korda ööpäevas, oli 175 ng/ml, vahemikus 117...275 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus). Dabigatraani minimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine, mõõdetuna minimaalse kontsentratsiooni ajal hommikul manustamiste vahelise perioodi lõpus (s.o. 12 tundi pärast 150 mg dabigatraani õhtuse annuse manustamist), oli keskmiselt 91,0 ng/ml, vahemikus 61,0...143 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus).

NVAF-iga patsientidel, keda raviti insuldi ja süsteemse emboolia preventiooni näidustusel annusega 150 mg dabigatraaneteksilaati kaks korda ööpäevas:

- oli dabigatraani plasmakontsentratsioonide 90. protsentiil ligikaudu 200 ng/ml, mõõdetuna minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist);
- viitab minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist) mõõdetud ECT, mis oli suurenenud ligikaudu 3 korda üle normi ülempiiri, täheldatud ECT 103-sekundilise pikenemise 90. protsentiilile;
- kajastab aPTT suhtarv väärtusega rohkem kui 2 korda üle normi ülempiiri (aPTT pikenemine ligikaudu 80 sekundit), mõõdetuna minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist), vaatluste 90. protsentiili.

SVT ja KATE ravi ning taastekke ennetamine täiskasvanutel (SVT/KATE)

Patsientidel, kes said SVT ja KATE raviks 150 mg dabigatraaneteksilaati kaks korda ööpäevas, oli dabigatraani minimaalse kontsentratsiooni geomeetiline keskmine, mõõdetuna 10...16 tundi pärast annuse manustamist, manustamiste vahelise perioodi lõpus (s.o 12 tundi pärast 150 mg dabigatraani öhtuse annuse manustamist), 59,7 ng/ml, vahemikus 38,6...94,5 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus). SVT ja KATE ravis dabigatraaneteksilaadiga 150 mg kaks korda ööpäevas:

- oli dabigatraani plasmakontsentratsioonide 90. protsentiil ligikaudu 146 ng/ml, mõõdetuna minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist);
- viitab minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist) mõõdetud ECT, mis oli suurenenud ligikaudu 2,3 korda võrreldes ravieelsega, täheldatud ECT 74-sekundilise pikennemise 90. protsentiilile;
- oli aPTT 90. protsentiil minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist) 62 sekundit, mis on 1,8 korda üle ravieelse.

Patsientide kohta, keda raviti retsidiveeruva SVT ja KATE ennetamiseks dabigatraaneteksilaadi annusega 150 mg kaks korda ööpäevas, farmakokineetilised andmed puuduvad.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Etniline päritolu

Kliiniliselt olulisi, etnilisest päritolust olenevaid erinevusi valgenahaliste, afroameeriklaste, ladinaameeriklaste, Jaapani või Hiina päritolu patsientide vahel ei täheldatud.

Suure liigese asendusoperatsiooni järgse VTE ennetamise kliinilised uuringud

Kahes suures, randomiseeritud, paralleelgruppidega, topeltpimedas, annust kinnitavas uuringus said patsiendid, kellele tehti plaaniline suur ortopeediline operatsioon (üks seoses põlveliigese vahetuse ja teine puusaliigese vahetusega), 75 mg või 110 mg dabigatraaneteksilaati 1...4 tunni jooksul pärast operatsiooni ning seejärel, pärast hemostaasi tagamist, 150 mg või 220 mg üks kord ööpäevas või enoksapariini 40 mg operatsioonieelsel päeval ning operatsioonijärgselt iga päev.

Uuringus RE-MODEL (põlveliigese vahetus) kestis ravi 6...10 päeva ja uuringus RE-NOVATE (puusaliigese vahetus) 28...35 päeva. Kokku raviti vastavalt 2076 (põlveliigese vahetus) ja 3494 (puusaliigese vahetus) patsienti.

Mõlema uuringu esmased tulemusnäitajad olid kõigi VTE-de (sh kopsuemboolia, proksimaalne ja distaalne süvaveenide tromboos (nii rutiinse venograafiaga tuvastatud sümptomaatiline kui ka asümptomaatiline)) koguarv ja üldsuresus. Suurte VTE-de (sh kopsuemboolia ja proksimaalne süvaveenide tromboos (nii rutiinse venograafiaga tuvastatud sümptomaatiline kui ka asümptomaatiline)) koguarv ja VTE-ga seotud suuresus oli teisene tulemusnäitaja ja seda peetakse kliiniliselt tähtsamaks.

Mõlema uuringu tulemused näitasid, et dabigatraaneteksilaadi 220 mg ja 150 mg annuste antitrombootiline toime oli VTE-dest tingitud suuresuse ja üldsuresuse osas statistiliselt mittehalvem enoksapariini toimest. Suurte VTE-de ja VTE-ga seotud suuresuse esinemissageduse punkthinnang 150 mg annuse puhul oli veidi halvem kui enoksapariinil (tabel 19). Paremaid tulemusi täheldati 220 mg annuse puhul, kus suurte VTE-de punkthinnang oli veidi parem kui enoksapariinil (tabel 19). Kliinilised uuringud on tehtud patsiendipopulatsioonis keskmise vanusega > 65 aastat.

Efektiivsuse ja ohutuse osas mingeid meeste ja naiste vahelisi erinevusi 3. faasi kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Uuringutes RE-MODEL ja RE-NOVATE uuritud patsiendipopulatsioonist (5539 ravitud patsienti) pödes 51% kaasuvat hüpertooniatõbe, 9% kaasuvat diabeeti, 9% kaasuvat südame isheemiatõbe ja

20%-l oli anamneesis venoosne puudulikkus. Mitte ükski neist haigustest ei ilmutanud mingit mõju dabigatraani toimetele VTE ennetamise või veritsuste esinemissageduse osas.

Suurte VTE-de ja VTE-dega seotud suremuse (teisene tulemusnäitaja) andmed olid esmase tulemusnäitaja andmetega homogeensed ning need on esitatud tabelis 19.

Andmed kõigi VTE-de ja üldsuremuse (esmane tulemusnäitaja) kohta on esitatud tabelis 20.

Andmed määratletud suurte verejooksude esinemise kohta on esitatud allpool tabelis 21.

Tabel 19. Analüüs suurte VTE-de ja VTE-dega seotud suremuse kohta ortopeedilise kirurgia uuringute RE-MODEL ja RE-NOVATE raviperioodi jooksul

Uuring	Dabigatraaneteksilaat 220 mg üks kord ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg üks kord ööpäevas	Enoksapariin 40 mg
RE-NOVATE (puus)			
N	909	888	917
Juhtude arv (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Riskide suhe võrreldes enoksapariiniga	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (põlv)			
N	506	527	511
Juhtude arv (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riskitiheduste suhe võrreldes enoksapariiniga	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabel 20. Analüüs kõigi VTE-de ja üldsuremuse kohta ortopeedilise kirurgia uuringute RE-MODEL ja RE-NOVATE raviperioodi jooksul

Uuring	Dabigatraaneteksilaat 220 mg üks kord ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg üks kord ööpäevas	Enoksapariin 40 mg
RE-NOVATE (puus)			
N	880	874	897
Juhtude arv (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Riskitiheduste suhe võrreldes enoksapariiniga	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (põlv)			
N	503	526	512
Juhtude arv (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riskitiheduste suhe võrreldes enoksapariiniga	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabel 21. Suured veritsusepisoodid ravi ajal uuringus RE-MODEL ja uuringus RE-NOVATE

Uuring	Dabigatraaneteksilaat 220 mg üks kord ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg üks kord ööpäevas	Enoksapariin 40 mg
RE-NOVATE (puus)			

Ravitud patsientide arv N	1146	1163	1154
Suurte veritsuseepisoodide arv N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)

RE-MODEL (põlv)			
Ravitud patsientide arv N	679	703	694
Suurte veritsuseepisoodide arv (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud, NVAF-i ja vähemalt veel ühe riskifaktoriga patsientidel

Dabigatraaneteksilaadi efektiivsuse kliiniline tõestus on saadud uuringust RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy* / Pikaajalise antikoagulantravi randomiseeritud hindamine). See on mitmekeskuseline, mitmerahvuseline, randomiseeritud, paralleelrühmadega uuring, milles võrreldi kodade virvendusarütmia ja insuldi ning süsteemse emboolia mõõduka kuni suure riskiga patsientidel dabigatraaneteksilaadi kahte pimendatud annust (110 mg ja 150 mg kaks korda ööpäevas) varfariini avatud annustega. Uuringu esmane eesmärk oli välja selgitada, kas dabigatraaneteksilaat on koondtulemusnäitaja (insuldi ja süsteemse emboolia esinemissageduse vähendamine) saavutamisel varfariinist mittehalvem. Samuti analüüsiti statistilist paremust.

Uuringusse RE-LY randomiseeriti kokku 18 113 patsienti, kelle keskmine vanus oli 71,5 aastat ja keskmine CHADS₂ skoor oli 2,1. Patsientide populatsioonis oli 64% mehi, 70% valgenahalisi ja 16% Aasia päritolu patsiente. Varfariinirühma randomiseeritud patsientidel jäi INR-i väärtus terapeutilisse vahemikku (INR 2...3) keskmiselt 64,4% ajast (*time in therapeutic range*, TTR) (TTR-i mediaan 67%).

RE-LY uuringust nähtus, et dabigatraaneteksilaadi annus 110 mg kaks korda ööpäevas on kodade virvendusarütmiaiga uuritavatel insuldi ja süsteemse emboolia preventtsioonis varfariinist mittehalvem ning vähendab koljusiseste verejooksude, kõikide verejooksude ja suurte verejooksude riski. Annus 150 mg kaks korda ööpäevas vähendab varfariiniga võrreldes märkimisväärselt isheemilise ja hemorraagilise insuldi, vaskulaarse surma, koljusiseste verejooksude ja üldist verejooksu riski. Suurte verejooksude esinemissagedus oli selle annuse puhul võrreldav varfariiniga. Varfariiniga võrreldes suurenes dabigatraaneteksilaadi annustega 110 mg kaks korda ööpäevas ja 150 mg kaks korda ööpäevas vähesel määral müokardiinfarktide arv (vastavalt riskitiheduste suhe 1,29; p = 0,0929 ja 1,27; p = 0,1240). INR-i täpsemal jälgimisel dabigatraaneteksilaadi kasulikkus võrreldes varfariiniga vähenes.

Tabelites 22...24 esitatakse täpsemalt olulised tulemused üldpopulatsioonis.

Tabel 22. Insuldi või süsteemse emboolia esmakordse esinemise (esmane tulemusnäitaja) analüüs RE-LY uuringuperioodil

	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Randomiseeritud uuritavaid	6015	6076	6022
Insult ja/või süsteemne emboolia			
Juhtude arv (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Paremuse p-väärtus	p = 0,2721	p = 0,0001	

% on episoodide esinemismäär aastas

Tabel 23. Isheemilise või hemorraagilise insuldi esmakordse esinemise analüüs RE-LY uuringuperioodil

	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Randomiseeritud uuritavaid	6015	6076	6022
Insult			
Juhtude arv (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-väärtus	0,3553	0,0001	
Süsteemne emboolia			
Juhtude arv (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-väärtus	0,3099	0,1582	
Isheemiline insult			
Juhtude arv (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-väärtus	0,3138	0,0351	
Hemorraagiline insult			
Juhtude arv (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-väärtus	0,0001	< 0,0001	

% on episoodide esinemismäär aastas

Tabel 24. Üldelulemuse ja kardiovaskulaarse elulemuse analüüs RE-LY uuringuperioodil

	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Randomiseeritud uuritavaid	6015	6076	6022
Üldsuremus			
Juhtude arv (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-väärtus	0,1308	0,0517	
Suremus vaskulaarsetel põhjustel			
Juhtude arv (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-väärtus	0,2081	0,0430	

% on episoodide esinemismäär aastas

Tabelites 25...26 esitatakse efektiivsuse ja ohutuse esmase tulemusnäitaja andmed olulistes patsientide alamrühmades.

Esmase tulemusnäitaja (insult ja süsteemne emboolia) osas ei selgunud ühtki alamrühma (st vanus, kehakaal, sugu, neerufunktsioon, etniline kuuluvus jms), kellel oleks varfariiniga võrreldes erinev riskide suhe.

Tabel 25. Riskitiheduste suhe ja 95% CI alamrühmade kaupa insuldi / süsteemse emboolia korral

Tulemusnäitaja	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas vs. varfariin	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas vs. varfariin
Vanus (aastat)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ ja < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ ja < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ ja < 80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Ohutuse esmase tulemusnäitaja (suured verejooksud) osas esines koostoime ravitoime ja vanuse vahel. Võrreldes varfariiniga suurenes vananedes dabigatraani suhteline veritsusrisk. Suhteline risk oli kõige suurem ≥ 75 aasta vanustel patsientidel. Trombolüütikumide ASH või klopidogreeli samaaegne kasutamine ligikaudu kahekordistab suurte verejooksude esinemissagedust nii dabigatraaneteksilaadi kui ka varfariini puhul. Puudus oluline koostoime ravitoimete ning neerufunktsiooni ja CHADS₂ skoori vahel.

Tabel 26. Riskitiheduste suhe ja 95% CI alamrühmade järgi suurte verejooksude korral

Tulemusnäitaja	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas vs. varfariin	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas vs. varfariin
Vanus (aastat)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ ja < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ ja < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ ja < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
ASH kasutamine	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Klopidogreeli kasutamine	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (pikaajaline mitmekeskuseline dabigatraanravi jätku-uuring kodade virvendusarütmiaiga patsientidel, kes lõpetasid RE-LY uuringu)

RE-LY jätku-uuring (RELY-ABLE) pakkus täiendavat ohutusteavet selle patsientide kohordi kohta, kes jätkasid dabigatraaneteksilaadi samasuguse annuse võtmist, nagu neile määrati RE-LY uuringus. Patsiendid olid RELY-ABLE uuringusse sobivad, kui nad ei olnud RE-LY uuringu viimase visiidi ajaks uuringuravimi manustamist alatiseks lõpetanud. Registreeritud patsiendid jätkasid dabigatraaneteksilaadi samasuguse topeltpäeva annuse võtmist, nagu neile oli randomiseeritud määratud RE-LY uuringus, kuni 43-kuulise jälgimisperioodi jooksul pärast RE-LY-d (keskmine RE-LY jälgimisperiood + RELY-ABLE, kokku 4,5 aastat). Uuringusse registreeriti 5897 patsienti, moodustades 49% patsientidest, kes määrati uuringus RE-LY esialgselt randomiseeritud dabigatraaneteksilaati saama, ja uuringusse RELY-ABLE sobivaid patsiente oli 86%. Uuringus RELY-ABLE täiendavalt 2,5 aastat kestnud ravi jooksul, maksimaalse ekspositsioonijaga üle 6 aasta (koguekspositsioon uuringutes RE-LY + RELY-ABLE), leidis kinnitust dabigatraaneteksilaadi pikaajaline ohutusprofiil mõlema uuringuannuse (110 mg 2 korda ööpäevas ja 150 mg kaks korda ööpäevas) puhul. Mingeid uusi ohutusleide ei täheldatud. Tulemusnäitajatena määratletud haigusjuhtude, sh suured verejooksud ja muud veritsusepisoodid, esinemissagedus oli kooskõlas uuringus RE-LY täheldatuga.

Andmed mittesekkuvatest uuringutest

Mittesekkuvas uuringus (GLORIA-AF, teine faas) koguti prospektiivselt ohutus- ja efektiivsusandmeid esmakordselt diagnoositud NVAF-iga patsientidelt, kes manustasid dabigatraaneteksilaati tavaelu tingimustes. Uuringusse kaasati 4859 dabigatraaneteksilaadiga ravitavat patsienti (55% raviti annusega 150 mg kaks korda ööpäevas, 43% raviti annusega 110 mg kaks korda ööpäevas, 2% raviti annusega 75 mg kaks korda ööpäevas). Patsientide järelkontroll kestis 2 aastat. Keskmised CHADS₂ ja HAS-BLED-i skoorid olid vastavalt 1,9 ja 1,2. Raviaegne järelkontroll kestis keskmiselt 18,3 kuud. Suuri verejookse esines 0,97 juhul 100 patsientaasta kohta. Eluohtlikke verejookse esines 0,46 juhul 100 patsientaasta kohta, koljusiseseid verejookse 0,17 juhul 100 patsientaasta kohta ja seedetrakti verejookse 0,60 juhul 100 patsientaasta kohta. Insulti esines 0,65 juhul 100 patsientaasta kohta.

Lisaks seostati mittesekkuvas uuringus [Graham, D. J. *et al.*, Circulation. 2015;131:157-164] rohkem kui 134 000 eakal NVAF-iga patsiendil USA-s (kokku üle 37 500 patsientaasta ravieaset järelkontrolli) dabigatraaneteksilaati (84% patsientidest raviti annusega 150 mg kaks korda ööpäevas, 16% patsientidest raviti annusega 75 mg kaks korda ööpäevas) isheemilise insuldi (riskitiheduste suhe 0,80; 95% usaldusvahemik [CI] 0,67...0,96), koljusiseste verejooksude (riskitiheduste suhe 0,34; CI 0,26...0,46) ja suremuse (riskitiheduste suhe 0,86; CI 0,77...0,96) riskide vähenemisega ning seedetrakti verejooksude (riskitiheduste suhe 1,28; CI 1,14...1,44) riski suurenemisega võrreldes varfariiniga. Suurte verejooksude korral erinevusi ei leitud (riskitiheduste suhe 0,97; CI 0,88...1,07).

Sellel näidustusel on need tavaelus tehtud vaatlustulemused kooskõlas dabigatraaneteksilaadi teadaoleva ohutus- ja efektiivsusprofiiliga uuringust RE-LY.

Patsiendid, kellele tehti perkutaanne koronaarinterventsioon (PKI) koos stentimisega

Prospektiivses randomiseeritud avatud, pimendatud tulemusnäitajaga uuringus (PROBE) (IIIb faas) osalenud 2725 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaga patsiendil, kellele tehti stentimisega PKI (RE-DUAL PCI), hinnati kaksikravi dabigatraaneteksilaadi (110 mg või 150 mg 2 korda ööpäevas) ja klopidoogreeli või tikagreelooriga (P2Y12 antagonist) vs. kolmikravi varfariini (kohandatud INR-i väärtusele 2,0...3,0) ja klopidoogreeli või tikagreeloori ning ASH-ga. Patsiendid randomiseeriti saama kaksikravi dabigatraaneteksilaadiga (110 mg 2 korda ööpäevas), kaksikravi dabigatraaneteksilaadiga (150 mg 2 korda ööpäevas) või kolmikravi varfariiniga. Väljaspool Ameerika Ühendriike elavad eakad patsiendid (≥ 80 -aastased kõigis riikides, ≥ 70 -aastased Jaapanis) määrati juhuslikkuse alusel kas dabigatraaneteksilaadi 110 mg kaksikravi rühma või varfariini kolmikravi rühma. Esmane tulemusnäitaja oli suurte verejooksude (ISTH määratluse kohaselt) või kliiniliselt oluliste mittesuurte veritsusepisoodide kombineeritud tulemusnäitaja.

Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli 15,4% (151 patsienti) dabigatraaneteksilaadi 110 mg kaksikravi rühmas võrreldes 26,9%-ga (264 patsienti) varfariini kolmikravi rühmas (riskitiheduste suhe 0,52; 95% usaldusvahemik: 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ mittehalvemuse korral ja $P < 0,0001$ paremuse korral), ning 20,2% (154 patsienti) dabigatraaneteksilaadi 150 mg kaksikravi rühmas võrreldes 25,7%-ga (196 patsienti) vastavas varfariini kolmikravi rühmas (riskitiheduste suhe 0,72; 95% usaldusvahemik: 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ mittehalvemuse korral ja $P = 0,002$ paremuse korral). Kirjeldava analüüsi osana hinnati müokardiinfarktiga seotud trombolüüsi (*thrombolysis in myocardial infarction*, TIMI) suuri veritsusepisoodide ning nende esinemissagedus mõlemas dabigatraaneteksilaadi kaksikravi rühmas oli väiksem kui varfariini kolmikravi rühmas: 14 juhtu (1,4%) dabigatraaneteksilaadi 110 mg kaksikravi rühmas võrreldes 37 juhuga (3,8%) varfariini kolmikravi rühmas (riskitiheduste suhe 0,37; 95% usaldusvahemik: 0,20; 0,68; $P = 0,002$) ning 16 juhtu (2,1%) dabigatraaneteksilaadi 150 mg kaksikravi rühmas võrreldes 30 juhuga (3,9%) vastavas varfariini kolmikravi rühmas (riskitiheduste suhe 0,51; 95% usaldusvahemik: 0,28; 0,93; $P = 0,03$). Koljusiseste verejooksude esinemissagedus mõlemas dabigatraaneteksilaadi kaksikravi rühmas oli väiksem kui vastavas varfariini kolmikravi rühmas: 3 juhtu (0,3%) dabigatraaneteksilaadi 110 mg kaksikravi rühmas võrreldes 10 juhuga (1,0%) varfariini kolmikravi rühmas (riskitiheduste suhe 0,30; 95% usaldusvahemik: 0,08; 1,07; $P = 0,06$), ning 1 juht (0,1%) dabigatraaneteksilaadi 150 mg kaksikravi rühmas võrreldes 8 juhuga (1,0%) vastavas varfariini kolmikravi rühmas (riskitiheduste suhe 0,12; 95% usaldusvahemik: 0,02; 0,98; $P = 0,047$). Surma, trombemboolseid tüsistusi (müokardiinfarkt, insult või süsteemne emboolia) või plaanivälist revaskuleerimist hõlmava liittulemusnäitaja esinemissagedus mõlemas dabigatraaneteksilaadi kaksikravi rühmas kokku oli mittehalvem kui varfariini kolmikravi rühmas (vastavalt 13,7% vs. 13,4%; riskitiheduste suhe 1,04; 95% usaldusvahemik: 0,84; 1,29; $P = 0,0047$ mittehalvemuse korral). Kummagi dabigatraaneteksilaadi annuse kaksikravi rühmas ja varfariini kolmikravi rühmas ei täheldatud efektiivsuse tulemusnäitajate üksikkomponentide võrdluses statistiliselt olulisi erinevusi.

See uuring näitas, et kodade virvendusarütmiaga patsientidel, kellele tehti stentimisega PKI, vähendas kaksikravi dabigatraaneteksilaadi ja P2Y12 antagonistiga oluliselt verejooksude riski võrreldes varfariini kolmikraviga; trombemboolsete tüsistuste liittulemusnäitaja võrdluses olid tulemused mittehalvemad.

SVT ja KATE ravi täiskasvanutel (SVT/KATE ravi)

Kahes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmadega replikatsiooniuuringus RE-COVER ja RE-COVER II uuriti efektiivsust ja ohutust. Neis uuringutes võrreldi dabigatraaneteksilaati (150 mg 2 korda ööpäevas) ja varfariini (INR-i eesmärkväärtus 2,0...3,0) ägeda SVT ja/või KATE-ga patsientidel. Nende uuringute esimene eesmärk oli kindlaks teha dabigatraaneteksilaadi mittehalvemus varfariinist esmase tulemusnäitaja (retsidiveeruv

sümptoomaatiline SVT ja/või KATE ja nendega seotud surmad kokku 6-kuulise raviperioodi jooksul) esinemissageduse vähendamisel.

Ühendatud uuringutesse RE-COVER ja RE-COVER II randomiseeriti kokku 5153 patsienti ja nende käigus raviti 5107 patsienti.

Ravi kestus dabigatraani fikseeritud annusega oli 174,0 päeva ilma hüübivuse jälgimiseta. Varfariinile randomiseeritud patsientidel oli mediaanaeg terapeutilises annusevahemikus (INR 2,0...3,0) 60,6%.

Uuringud näitasid, et ravi dabigatraaneteksilaadi annusega 150 mg kaks korda ööpäevas oli mittehalvem kui varfariinravi (mittehalvumuspiir uuringutes RE-COVER ja RE-COVER II: 3,6 riskierinevuse osas ja 2,75 riskitiheduste suhte osas).

Tabel 27. Esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate (VTE on SVT ja/või KATE koondnäitaja) analüüs kuni ravijärgse perioodi lõpuni ühendatud uuringutes RE-COVER ja RE-COVER II

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Ravitud patsiente	2553	2554
Retsidiveeruv sümptoomaatiline VTE ja VTE-ga seotud surm	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% usaldusvahemik)	1,09 (0,77; 1,54)	
Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Retsidiveeruv sümptoomaatiline VTE ja surmad mis tahes põhjusel	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95% usaldusvahemik	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Sümptoomaatiline SVT	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% usaldusvahemik	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Sümptoomaatiline KATE	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95% usaldusvahemik	0,70; 1,54	0,67; 1,49
VTE-ga seotud surmad	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95% usaldusvahemik	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Surmad mis tahes põhjusel	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% usaldusvahemik	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Retsidiveeruva SVT ja KATE ennetamine täiskasvanutel (SVT/KATE ennetamine)

Eelnevalt antikoagulantravi saanud patsientidel tehti kaks randomiseeritud paralleelrühmadega topelpimedat uuringut. Varfariiniga kontrollitud uuringusse RE-MEDY registreeriti patsiendid, keda oli juba ravitud 3...12 kuu jooksul ning kes vajasis täiendavat antikoagulaatiivset ravi, ning platseebokontrolliga uuringusse RE-SONATE registreeriti patsiendid, keda oli juba 6...18 kuu jooksul ravitud K-vitamiini inhibiitoritega.

Uuringu RE-MEDY eesmärk oli võrrelda suukaudse dabigatraaneteksilaadi (150 mg kaks korda ööpäevas) ja varfariini (INR-i eesmärkväärtus 2,0...3,0) ohutust ja efektiivsust retsidiveeruva sümptoomaatilise SVT ja/või KATE pikaajalises ravis ja ennetamises. Kokku randomiseeriti 2866 patsienti ning raviti 2856 patsienti. Ravi dabigatraaneteksilaadiga kestis 6...36 kuud (mediaan

534,0 päeva). Varfariinile randomiseeritud patsientidel jäi INR-i väärtus terapeutilisse vahemikku (INR 2,0...3,0) mediaanselt 64,9% ajast.

Uuring RE-MEDY näitas, et ravi dabigatraaneteksilaadiga 150 mg kaks korda ööpäevas oli mittehalem varfariinist (mittehalemuspiir 2,85 riskitiheduste suhte ja 2,8 riskierinevuse osas).

Tabel 28. Uuringu RE-MEDY esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate (VTE on SVT ja/või KATE koondnäitaja) analüüs kuni ravijärgse perioodi lõpuni

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Ravitud patsiente	1430	1426
Retsidiveeruv sümptomaatiline VTE ja VTE-ga seotud surm	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% usaldusvahemik)	1,44 (0,78; 2,64)	
Mittehalemuspiir	2,85	
Haigusjuhuga patsiente 18. kuul	22	17
Kumulatiivne risk 18. kuul (%)	1,7	1,4
Riskierinevus võrreldes varfariiniga (%)	0,4	
95% usaldusvahemik		
Mittehalemuspiir	2,8	
Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Retsidiveeruv sümptomaatiline VTE ja surmad mis tahes põhjusel	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% usaldusvahemik	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Sümptomaatiline SVT	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95% usaldusvahemik	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Sümptomaatiline KATE	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95% usaldusvahemik	0,34; 1,28	0,11; 0,82
VTE-ga seotud surmad	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95% usaldusvahemik	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Surmad mis tahes põhjusel	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% usaldusvahemik	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Uuringu RE-SONATE eesmärk oli hinnata dabigatraaneteksilaadi paremust võrreldes platseeboga retsidiveeruva sümptomaatilise SVT ja/või KATE ennetamisel patsientidel, keda oli juba ravitud 6...18 kuud VKA-ga. Kavatsatud ravi oli 6 kuud dabigatraaneteksilaati annuses 150 mg kaks korda ööpäevas ilma jälgimisvajaduseta.

Uuring RE-SONATE näitas dabigatraaneteksilaadi paremust võrreldes platseeboga retsidiveeruva sümptomaatilise SVT/KATE, sh seletamatud surmad, ennetamisel. Sellega kaasnes riski vähenemine raviperioodil 5,6%-lt 0,4%-ni (riskitiheduste suhtel põhinevalt relatiivne riski vähenemine 92%) ($p < 0,0001$). Kõik esmase tulemusnäitaja teised ja tundlikkuse analüüsid ning kõik teised tulemusnäitajad näitasid dabigatraaneteksilaadi paremust platseeboga võrreldes.

Uuring hõlmas 12-kuulist vaatlevat järelkontrolliperioodi pärast ravi lõppu. Pärast uuringuravimi manustamise lõpetamist säilis toime kuni järelkontrolliperioodi lõpuni, mis näitas, et dabigatraaneteksilaadi algne ravitoime püsis. Taastekke efekti ei täheldatud. Järelkontrolliperioodi lõpul esines VTE juhte 6,9%-l dabigatraaneteksilaadiga ravitud patsientidest ja 10,7%-l platseebo rühma patsientidest (riskitiheduste suhe 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tabel 29. Uuringu RE-SONATE esmase ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate (VTE on SVT ja/või KATE koondnäitaja) analüüs kuni ravijärgse perioodi lõpuni

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo
Ravitud patsiente	681	662
Retsidiveeruv sümptomaatiline VTE ja sellega seotud surmad	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Riskitiheduste suhe võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik)	0,08 (0,02; 0,25)	
Paremuse p-väärtus	< 0,0001	
Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Retsidiveeruv sümptomaatiline VTE ja surmad mis tahes põhjusel	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95% usaldusvahemik	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Sümptomaatiline SVT	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95% usaldusvahemik	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Sümptomaatiline KATE	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95% usaldusvahemik	0,00; 0,82	1,16; 3,52
VTE-ga seotud surmad	0 (0)	0 (0)
95% usaldusvahemik	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Seletamatud surmad	0 (0)	2 (0,3%)
95% usaldusvahemik	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Surmad mis tahes põhjusel	0 (0)	2 (0,3%)
95% usaldusvahemik	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Trombemboolia preventsiiooni kliinilised uuringud südameklapi proteesiga patsientidel

II faasi uuringus uuriti dabigatraaneteksilaati ja varfariini kokku 252 patsiendil, kellele oli hiljuti (st selle haiglasoleku jooksul) tehtud mehaaniline südameklapi asendusoperatsioon, ja patsientidel, kellele oli mehaanilisest südameklapi asendusest möödunud rohkem kui kolm kuud. Dabigatraaneteksilaadi manustamisel täheldati rohkem trombemboolia juhte (peamiselt insuldid ja sümptomaatilised/asümptomaatilised klapiproteesi tromboosid) ja veritsusepisooide kui varfariini manustamisel. Varasel postoperatiivsel perioodil ilmnis patsientidel suur verejooks peamiselt hemorraagilise perikardiefusioonina, eriti neil patsientidel, kes alustasid dabigatraaneteksilaadi manustamist varakult (st 3. päeval) pärast südameklapi asendusoperatsiooni (vt lõik 4.3).

Lapsed

Suure liigese asendusoperatsiooni järgse VTE ennetamise kliinilised uuringud
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud, NVAF-i ja vähemalt veel ühe riskifaktoriga patsientidel

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta VTE primaarse preventsiiooni näidustusel patsientidel, kellele on tehtud plaaniline operatsioon kogu puusaliigese või kogu põlveliigese asendamiseks, ja insuldi ning süsteemse emboolia ennetamise näidustusel NVAF-iga patsientidel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel

Uuringu DIVERSITY tegemise eesmärk oli näidata dabigatraaneteksilaadi kasutamise ohutust ja efektiivsust võrreldes VTE tavaraviga lastel vanuses sünnist kuni 18 aastani. Tegemist oli avatud randomiseeritud, paralleelrühmadega mittehalvemuse uuringuga. Uuringusse kaasatud patsiendid randomiseeriti 2 : 1 skeemi kohaselt saama kas vanusekohast ravimvormi (kapslid, kaetud graanulid või suukaudne lahus) või dabigatraaneteksilaati (vanuse ja kehakaalu järgi kohandatud annused) või tavaravi, mis koosnes madalmolekulaarsetest hepariinidest (LMWH) või K-vitamiini antagonistidest (VKA) või fondaparinuksist (üks 12-aastane patsient). Esmane tulemusnäitaja oli kombineeritud tulemusnäitaja patsientidest, kellel esines täielik trombi lahustumine, kes vabanesid VTE taastekkest ning kelle puhul ei esinenud VTE-st põhjustatud surma. Välistuskriteeriumid olid muu hulgas äge meningiit, entsefaliit ja intrakraniaalne abstsess.

Kokku randomiseeriti 267 patsienti. Nendest 176 patsienti raviti dabigatraaneteksilaadiga ja 90 patsienti said tavaravi (ühte randomiseeritud patsienti ei ravitud). 168 patsienti olid vanuses 12...< 18 aastat, 64 patsienti olid vanuses 2...< 12 aastat ja 35 patsienti olid nooremad kui 2 aastat. Kombineeritud esmase tulemusnäitaja kriteeriumitele (täielik trombi lahustumine, vabanemine VTE taastekkest ja VTE-st põhjustatud surmade puudumine) vastasid 267 randomiseeritud patsiendist 81 patsienti (45,8%) dabigatraaneteksilaadi rühmas ja 38 patsienti (42,2%) tavaravi rühmas. Vastav määrade erinevus näitas dabigatraaneteksilaadi mittehalvemust võrreldes tavaraviga. Üldiselt täheldati ühtlasi tulemusi kõigis alarühmades: ravitoime ei erinenud oluliselt vanuse, soo, piirkonna ja teatud riskitegurite järgi moodustatud alarühmades. Kolmes eri vanuserühmas olid dabigatraaneteksilaadi ja tavaravi rühmades esmase tulemusnäitaja kriteeriumid täitnud patsientide osakaalud vastavalt 13/22 (59,1%) ning 7/13 (53,8%) patsientide puhul vanuses sünnist kuni < 2 aastat, 21/43 (48,8%) ja 12/21 (57,1%) patsientide puhul vanuses 2...< 12 aastat ning 47/112 (42,0%) ja 19/56 (33,9%) patsientide puhul vanuses 12...< 18 aastat.

Määratletud suurtest verejooksudest teatati dabigatraaneteksilaadi rühmas 4 patsiendil (2,3%) ja tavaravi rühmas 2 patsiendil (2,2%). Esimese suure verejooksu tekkeni kulunud aeg ei erinenud statistiliselt oluliselt. Määratletud verejooks esines 38 patsiendil (21,6%) dabigatraaneteksilaadi rühmas ja 22 patsiendil (24,4%) tavaravi rühmast esines; enamik neist kategoriseeriti väikeste verejooksudena. Määratletud suurte verejooksude (*major bleeding event*, MBE) või kliiniliselt oluliste mittersuurte (*clinically relevant non-major*, CRNM) verejooksude (mis toimusid ravi ajal) kombineeritud tulemusnäitajast teatati dabigatraaneteksilaadi rühmas 6 patsiendil (3,4%) ja tavaravi rühmas 3 patsiendil (3,3%).

Avatud, ühe ravirühmaga, prospektiivne mitmekeskuseline III faasi ohutuse kohortuuring (1160.108) tehti dabigatraaneteksilaadi ohutuse hindamiseks VTE taastekke ennetamiseks lastel vanuses sünnist kuni 18 aastani. Uuringusse lubati kaasata patsiente, kes vajasisid kliinilise riskiteguri tõttu täiendavat antikoagulantravi pärast kinnitatud VTE korral esialgse ravi lõpetamist (vähemalt 3 kuud) või pärast osalemise lõpetamist DIVERSITY uuringus. Sobivatele patsientidele manustati vanuse ja kehakaalu järgi kohandatud dabigatraaneteksilaadi vanusekohase ravimvormi (kapslid, kaetud graanulid või suukaudne lahus) annused, kuni kliiniline riskitegur taandus või kuni 12 kuud. Uuringu esmased tulemusnäitajad olid VTE taasteke, suured ja väikesed veritsused ning suremus (üldine ja tromboosi- või trombemboolia juhtudega seotud) 6. ja 12. kuul. Tulemusnäitajatena määratletud juhud defineeris sõltumatu pimendatud hindamiskomisjon.

Uuringusse kaasati kokku 214 patsienti, neist 162 patsienti kuulusid vanuserühma 1 (vanuses 12...< 18 aastat), 43 patsienti vanuserühma 2 (vanuses 2...< 12 aastat) ja 9 patsienti vanuserühma 3 (sünnist kuni alla 2 aastat). Ravi ajal tekkis 3 patsiendil (1,4%) määratlusele vastav VTE taasteke esimese 12 kuu jooksul pärast ravi algust. Määratlusele vastavatest raviaegsetest verejooksudest teatati esimese 12 kuu jooksul 48 patsiendil (22,5%). Enamik veritsustest olid väikesed. 3 patsiendil (1,4%) tekkis määratlusele vastav suur veritsus esimese 12 kuu jooksul. 3 patsiendil (1,4%) teatati määratlusele vastavast kliiniliselt olulisest mittersuurest veritsusest esimese 12 kuu jooksul. Ravi ajal ei esinenud ühtegi surma. Ravi ajal tekkis 3 patsiendil (1,4%) esimese 12 kuu jooksul posttrombootiline sündroom (PTS) või nende PTS halvenes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist muundatakse dabigatraaneteksilat kiiresti ja täielikult dabigatraaniks, mis on plasmas leiduv aktiivne vorm. Eelravimi dabigatraaneteksiladi lõhustamine esteraaskatalüüsitud hüdrolüüsi abil aktiivseks ühendiks dabigatraaniks on peamine metaboolne reaktsioon. Pärast dabigatraaneteksiladi suukaudset manustamist oli dabigatraani absoluutne biosaadavus ligikaudu 6,5%. Pärast dabigatraaneteksiladi Dabigatraaneteksilat suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele iseloomustas dabigatraani farmakokineetilist profiili plasmas kiire kontsentratsiooni suurenemine plasmas, C_{max} saavutati 0,5...2,0 tunni jooksul pärast manustamist.

Imendumine

Uuring, milles hinnati dabigatraaneteksiladi postoperatiivset imendumist 1...3 tundi pärast operatsiooni, näitas suhteliselt aeglast imendumist võrreldes imendumisega tervetel vabatahtlikel ning sujuvat plasmakontsentratsiooni ja aja profiili ilma suurte maksimaalsete plasmakontsentratsioonideta. Maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas saavutatakse postoperatiivsel perioodil 6 tundi pärast manustamist, mis on tingitud soodustavatest teguritest nagu anesteesia, seedetrakti parees ja kirurgilised toimed, olenemata suukaudsest ravimvormist. Ühes edasises uuringus näidati, et aeglane ja edasilükkunud imendumine esineb tavaliselt ainult operatsiooni päeval. Järgnevatel päevadel on dabigatraani imendumine kiire ning maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas saavutatakse 2 tundi pärast ravimi manustamist.

Toit ei mõjusta dabigatraaneteksiladi biosaadavust, kuid lükkab maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja 2 tunni võrra edasi.

C_{max} ja AUC olid annusega proportsionaalsed.

Kui pilleid võetakse ilma hüdroksüpropüülmetüültselluloosist (*hydroxypropylmethylcellulose*, HPMC) kapslikestata, võib suukaudne biosaadavus suureneda pärast ühekordse annuse manustamist 75% võrra ja püsikontsentratsiooni puhul 37% võrra võrreldes kapsli ravimvormiga. Seega tuleb dabigatraaneteksiladi biosaadavuse soovimatu suurenemise vältimiseks säilitada kliinilises kasutamises alati HPMC kapslite terviklikkus (vt lõik 4.2).

Jaotumine

On täheldatud dabigatraani vähest (34...35%), kontsentratsioonist sõltumatut seondumist inimese plasmavalkudega. Dabigatraani jaotusruumala 60...70 l ületab kogu kehavedeliku mahu, mis näitab dabigatraani mõõdukat jaotumist kudedes.

Biotransformatsioon

Dabigatraani metabolismi ja eritumist uuriti tervetel meessoost uuritavatel pärast radioaktiivselt märgistatud dabigatraani ühekordset intravenoosse annuse manustamist. Pärast intravenoosse annuse manustamist eritus dabigatraanist tulenev radioaktiivsus eeskätt uriiniga (85%). Eritumine väljaheitega moodustas 6% manustatud annusest. Kogu radioaktiivsusest eritus 88...94% manustatud annusest 168 tunni jooksul pärast manustamist.

Dabigatraan konjugeerub, moodustades farmakoloogilise toimega atsüülglükuroniide. Positsioonilisi isomeere on neli – 1-O-, 2-O-, 3-O- ja 4-O-atsüülglükuroniid –, millest igaüks moodustab plasmas vähem kui 10% kogu dabigatraanist. Muude metaboliitide jälgi on avastatud ainult ülimalt tundlike analüütiliste meetodite abil. Dabigatraan eritub eeskätt muutumatul kujul uriiniga kiirusega ligikaudu 100 ml/min, olenevalt glomerulaarfiltratsiooni kiirusest.

Eritumine

Tervetel eakatel uuritavatel ilmnis dabigatraani plasmakontsentratsioonide bieksponeentsiaalne vähenemine keskmise lõpliku poolväärtusajaga 11 tundi. Pärast mitme annuse manustamist oli lõplik

poolväärtusaeg ligikaudu 12...14 tundi. Poolväärtusaeg oli annusest sõltumatu. Poolväärtusaeg pikeneb neerufunktsiooni kahjustuse korral, nagu näidatud tabelis 30.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

I faasi uuringutes oli dabigatraani ekspositsioon (AUC) pärast dabigatraaneteksiilaadi suukaudset manustamist mõõduka neerupuudulikkusega (CrCl vahemikus 30...50 ml/min) täiskasvanud vabatahtlikel ligikaudu 2,7 korda suurem kui neerupuudulikkuseta inimestel.

Vähesel arvul raske neerupuudulikkusega (CrCl 10...30 ml/min) täiskasvanud vabatahtlikel oli dabigatraani ekspositsioon (AUC) ligikaudu 6 korda suurem ja poolväärtusaeg ligikaudu 2 korda pikem, kui täheldati neerupuudulikkuseta inimeste populatsioonis (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Tabel 30. Kogu dabigatraani poolväärtusaeg tervetel ja neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel

Glomerulaarfiltratsiooni kiirus (CrCL) [ml/min]	Geomeetriline keskmine (gCV%; vahemik) poolväärtusaeg [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)

Lisaks hinnati dabigatraani ekspositsiooni (minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni juures) prospektiivses avatud randomiseeritud farmakokineetika uuringus NVAF-i ja raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens [CrCl] 15...30 ml/min) patsientidel, kes said 75 mg dabigatraaneteksiilaati kaks korda ööpäevas.

Selle raviskeemi tulemusel oli vahetult enne järgmise annuse manustamist mõõdetud minimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine 155 ng/ml (gCV 76,9%) ning kahe tunni möödumisel viimase annuse manustamisest mõõdetud maksimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine 202 ng/ml (gCV 70,6%).

Seitsmel lõppstaadiumis neeruhaigusega (LSNH), kuid ilma kodade virvendusarütmia täiskasvanud patsiendil uuriti dabigatraani kliirensit hemodialüüsi abil. Dialüüs tehti dialüsaadi voolukiirusega 700 ml/min nelja tunni kestel ja vere voolukiirusega kas 200 ml/min või 350...390 ml/min. Selle tulemuseks oli dabigatraani kontsentratsiooni vastavalt 50...60%-line vähenemine. Dialüüsi abil eemaldatud ravimpreparaadi kogus on proportsionaalne vere voolukiirusega kuni voolukiiruseni 300 ml/min. Koos dabigatraani plasmakontsentratsiooni vähenemisega vähenes ka selle antikoagulatiivne toime ning protseduur ei mõjutanud FK/FD suhet.

CrCL-i mediaanväärtus uuringus RE-LY oli 68,4 ml/min. Peaaegu pooltel (45,8%) uuringu RE-LY patsientidest oli CrCL > 50...< 80 ml/min. Mõõduka neerukahjustusega (CrCL vahemikus 30...50 ml/min) patsientidel oli dabigatraani manustamiseelne kontsentratsioon plasmas keskmiselt 2,29 korda ja manustamisjärgne kontsentratsioon 1,81 korda suurem võrreldes neerukahjustuseta patsientidega (CrCL ≥ 80 ml/min).

CrCL-i mediaanväärtus uuringus RE-COVER oli 100,4 ml/min. Kerge neerukahjustus (CrCL > 50...< 80 ml/min) esines 21,7%-l patsientidest ning mõõdukas neerukahjustus (CrCL vahemikus 30...50 ml/min) 4,5%-l patsientidest. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel olid dabigatraani manustamiseelsed plasma püsikontsentratsioonid keskmiselt vastavalt 1,8 ja 3,6 korda suuremad kui patsientidel, kelle CrCL oli > 80 ml/min. Sarnased CrCL-i väärtused leiti uuringus RE-COVER II.

CrCL-i mediaanväärtused olid uuringutes RE-MEDY ja RE-SONATE vastavalt 99,0 ml/min ja 99,7 ml/min. Uuringutes RE-MEDY ja RE-SONATE oli CrCL vastavalt 22,9% ja 22,5% patsientidest > 50...< 80 ml/min ning 4,1%-l ja 4,8%-l patsientidest vahemikus 30...50 ml/min.

Eakad patsiendid

Eakate uuritavatega tehtud spetsiifilised farmakokineetika I faasi uuringud näitasid AUC 40...60% suurenemist ja rohkem kui 25% C_{max}-i suurenemist võrreldes noorte uuritavatega.

RE-LY uuringus sai kinnitust, et vanus mõjutab dabigatraani ekspositsiooni: minimaalne kontsentratsioon oli ≥ 75-aastastel uuritavatel ligikaudu 31% suurem ja minimaalne kontsentratsioon oli < 65-aastastel uuritavatel ligikaudu 22% väiksem võrreldes 65...75-aastaste uuritavatega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Mõõduka maksapuudulikkusega (Childi-Pugh' B) 12 täiskasvanud uuritaval ei täheldatud dabigatraani ekspositsiooni osas mingit muutust võrreldes 12 kontrollisikuga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kehakaal

Dabigatraani minimaalsed kontsentratsioonid olid üle 100 kg kaaluvatel täiskasvanud patsientidel ligikaudu 20% väiksemad kui 50...100 kg kaaluvatel patsientidel. Enamikul (80,8%) uuritavatest jäi kehakaal vahemikku ≥ 50 kg...< 100 kg ning selget erinevust ei tuvastatud (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Alla 50 kg kaaluvate täiskasvanud patsientide kohta on kliinilised andmed piiratud.

Sugu

Toimeaine ekspositsioon VTE primaarse preventiooni uuringus oli naissoost patsientidel ligikaudu 40...50% suurem ning annuse kohandamist ei soovitata. Kodade virvendusarütmia korral olid naispatsientidel minimaalne ja manustamisjärgne kontsentratsioon keskmiselt 30% suuremad. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Etniline päritolu

Dabigatraani farmakokineetika ja -dünaamika osas ei täheldatud kliiniliselt olulisi, etnilisest päritolust olenevaid erinevusi valgenahaliste, afroameeriklaste, ladinaameeriklaste, Jaapani või Hiina päritolu patsientide vahel.

Lapsed

Dabigatraneteksiladi suukaudsel manustamisel uuringuplaanis määratletud annuse määramise algoritmi kohaselt saavutati ekspositsioonivahemik, mida täheldati SVT-ga/KATE-ga täiskasvanutel. Uuringute DIVERSITY ja 1160.108 farmakokineetika andmete koondanalüüsi põhjal olid 0...< 2-aastastel, 2...< 12-aastastel ning 12...< 18-aastastel VTE-ga lastel täheldatud minimaalsete ekspositsioonide geomeetrilised keskmised vastavalt 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml ning 99,1 ng/ml.

Farmakokineetilised koostoimed

In vitro koostoimeuuringud ei näidanud mingit tsütokroom P450 peamiste isoensüümide inhibeerimist ega indutseerimist. Seda on kinnitanud *in vivo* uuringud tervetel vabatahtlikel, kellel ei ilmnenud mingeid koostoimeid selle ravimi ja järgmiste toimeainete vahel: atorvastatiin (CYP3A4), digoksiin (P-gp transporteri koostoime) ja diklofenak (CYP2C9).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud toimed olid tingitud dabigatraani liialdatud farmakodünaamilisest toimest.

Täheldati toimet emasloomade fertiilsusele, mis avaldus implantatsioonide vähenemiste ja implantatsioonieelse tiinuse katkemise sagenemisena 70 mg/kg annuste (5 korda suurem

plasmakontsentratsioon kui patsientidel) manustamisel. Rottidel ja küülikutel täheldati loote kehakaalu ja eluvõimelisuse vähenemist koos embrüonaalsete hälvete sagenemisega emasloomale toksiliste annuste (5...10 korda suurem plasmakontsentratsioon kui patsientidel) manustamisel. Pre- ja postnataalses uuringus täheldati lootesuremuse suurenemist emasloomale toksiliste annuste (annus, mis vastas 4 korda suuremale plasmakontsentratsioonile, kui oli patsientidel täheldatud) manustamisel.

Han Wistari rottidega tehtud juveniilse toksilisuse uuringus seostati suremust verejooksudega, mis esinesid sarnaste ekspositsioonide korral, mille puhul täheldati verejookse täiskasvanud loomadel. Nii täiskasvanud kui ka noorrottidel peetakse suremust seotuks dabigatraani liialdatud farmakoloogilise toimega seoses mehaanilise jõu kasutamisega manustamisel ja käsitlemisel. Juveniilse toksilisuse uuringu andmed ei näidanud tundlikkuse suurenemist toksilisusele ega noorloomadele spetsiifilist toksilisust.

Rottide ja hiirte kogu eluaja kestnud toksikoloogiakatsetes ei leitud mingeid tõendeid dabigatraani tumoregeense potentsiaali kohta maksimaalsete annuste kuni 200 mg/kg manustamisel.

Dabigatraaneteksilatmesilaadi aktiivne komponent dabigatraan püsib keskkonnas pikka aega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Viinhape

Hüdroksüpropüültselluloos

Talk

Hüpromelloos

Kapsli kest

Indigokarmiin (E132)

Kaaliumkloriid

Karrageen

Titaandioksiid (E171)

Hüpromelloos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Blister:

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister

OPA-Alu-PVC/Alu blister, mis sisaldab 10, 30, 60 või 180 kõvakapslit.

OPA-Alu-PVC/Alu perforeeritud üksikdoosi blisterpakendid, mis sisaldavad 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 või 180 x 1 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või ravimijätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1769/007
EU/1/23/1769/008
EU/1/23/1769/009
EU/1/23/1769/010
EU/1/23/1769/011
EU/1/23/1769/012
EU/1/23/1769/013
EU/1/23/1769/014
EU/1/23/1769/015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19 veebruar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 150 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg dabigatraaneteksilaati (mesilaadina).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Kõvakapsel suurusega 0 (ligikaudu 22 mm), helesinine läbipaistmatu kapslikaas ja valge läbipaistmatu kapslikeha, mis sisaldab valgeid kuni kollakaid pilleid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ajuinfarkti ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga täiskasvanud patsientidel, kellel on üks või mitu riskitegurit, nt eelnev ajuinfarkt või transitoorne isheemiline atakk, vanus ≥ 75 aastat, südamepuudulikkus (NYHA ≥ 2 . klass), suhkurtõbi, arteriaalne hüpertensioon.

Süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia ravi ning taastekke ennetamine täiskasvanutel.

Venoosse trombemboolia (VTE) ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel vanuses sünnist kuni 18 aastani.

Vanusekohased ravimvormid vt lõik 4.2.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kapsleid võib kasutada täiskasvanutel ning 8-aastastel ja vanematel lastel, kes on võimelised alla neelama kapsleid tervena. Dabigatraaneteksilaat Leon Farma . Dabigatraaneteksilaat Leon Farma.

Konkreetsed ravimvormi annuste tabelis esitatud annus tuleb määrata lapse kehakaalu ja vanuse järgi.

Alla 8-aastastele lastele on olemas muud sobivad vanusekohased ravimvormid:

- Dabigatraaneteksilaadi nt kaetud graanuleid võib kasutada alla 12-aastastel lastel niipea, kui laps on võimeline alla neelama pehmet toitu.
- Dabigatraaneteksilaadi suukaudse lahuse pulbrit ja lahustit tohib kasutada ainult alla 1-aastastel lastel.

**Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvendusarütmiaiga (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) täiskasvanud patsientidel, kellel esineb üks või mitu riskitegurit (stroke prevention in atrial fibrillation, SPAF)
SVT ja KATE ravi ning taastekke ennetamine täiskasvanutel (SVT/KATE)**

Dabigatraaneteksilaadi soovitatavad annused SPAF-i, SVT ja KATE näidustustel on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitatavad annused SPAF-i, SVT ja KATE korral

	Soovitatav annus
Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud, NVAF-i ja vähemalt veel ühe riskifaktoriga patsientidel (SPAF)	300 mg dabigatraaneteksilaati, üks 150 mg kapsel kaks korda ööpäevas
SVT ja KATE ravi ning taastekke ennetamine täiskasvanutel (SVT/KATE)	300 mg dabigatraaneteksilaati, üks 150 mg kapsel kaks korda ööpäevas, millele eelneb ravi parenteraalse antikoagulandiga vähemalt 5 päeva jooksul
<u>Annuse vähendamise soovitatav</u>	
80-aastased ja vanemad patsiendid	ööpäevane annus 220 mg dabigatraaneteksilaati, üks 110 mg kapsel kaks korda ööpäevas
Samaaegselt verapamiili saavad patsiendid	
<u>Annuse vähendamist tuleb kaaluda</u>	
75...80-aastased patsiendid	ööpäevane annus 300 mg või 220 mg dabigatraaneteksilaati tuleb määrata trombemboolia riski ja veritsusriski individuaalse hindamise alusel
Mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30...50 ml/min) patsiendid	
Patsiendid, kellel on gastriit, ösofagiit või gastroösofageaalne refluks	
Teised patsiendid, kellel on suurenenud veritsusrisk	

SVT/KATE korral põhineb soovitus kasutada dabigatraaneteksilaati annuses 220 mg, üks 110 mg kapsel kaks korda ööpäevas, farmakokineetika ja farmakodünaamika analüüsid ning seda ei ole selles kliinilises kontekstis uuritud. Vt lisateave allpool ja lõigud 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2.

Dabigatraaneteksilaadi talumatuse korral tuleb patsienti juhendada viivitamatult nõu pidama oma raviarstiga, kes viib ta kodade virvendusarütmiaiga seotud insuldi ja süsteemse emboolia või SVT/KATE vältimiseks üle muule sobivale ravile.

Neerufunktsiooni hindamine enne ravi dabigatraaneteksilaadiga ja selle ajal

Kõigil patsientidel ja eriti eakatel (> 75 aasta vanused), kuna selles vanuserühmas võib sageli esineda neerukahjustust:

- tuleb enne dabigatraaneteksilaadiga ravi alustamist hinnata neerufunktsiooni, arvutades välja kreatiini kliirensi (CrCL), välistamaks raske neerukahjustusega patsiente (st CrCL < 30 ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2);
- tuleb neerufunktsiooni hinnata ka siis, kui ravi ajal kahtlustatakse neerufunktsiooni vähenemist (nt hüpovoleemia ja dehüdratsiooni korral ning teatavate ravimite samaaegsel kasutamisel).

Lisanõuded kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele ja üle 75-aastastele patsientidele.

- Dabigatraaneteksilaadiga ravi ajal tuleb neerufunktsiooni hinnata vähemalt kord aastas või teatavates kliinilistes olukordades sagedamini, kui kahtlustatakse, et neerufunktsioon võib väheneda või halveneda (nt hüpovoleemia ja dehüdratsiooni korral ning teatavate ravimite samaaegsel kasutamisel).

Neerufunktsiooni hindamiseks (CrCL väljendatuna ml/min) tuleb kasutada Cockcrofti-Gaulti meetodit.

Kasutamise kestus

Dabigatraaneteksilaadi kasutamise kestus SPAF-i, SVT ja KATE näidustustel on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Kasutamise kestus SPAF-i ja SVT/KATE korral

Näidustus	Kasutamise kestus
SPAF	Ravi peab olema pikaajaline.
SVT/KATE	Ravi kestus tuleb kohandada individuaalselt, võrreldes hoolikalt ravist saadavat kasu ja veritsusriski (vt lõik 4.4). Lühikese kestusega (vähemalt 3 kuud) ravi peab tuginema mööduvatele riskiteguritele (nt hiljutine operatsioon, trauma, immobilisatsioon) ja pikema kestusega ravi alalistele riskiteguritele või idiopaatilisele SVT-le või KATE-le.

Vahelejäänud annus

Kui dabigatraaneteksilaadi annus jäi eelmisel korral võtmata, siis võib selle siiski võtta kuni 6 tundi enne järgmise plaanilise annuse manustamist. Kui järgmise plaanilise annuse manustamiseni on jäänud vähem kui 6 tundi, tuleb vahelejäänud annus jätta võtmata.

Üksikannuste vahelejätmisel ei tohi võtta kahekordset annust.

Dabigatraaneteksilaadi manustamise lõpetamine

Dabigatraaneteksilaadiga ravi ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata. Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid ühendust oma raviarstiga, kui neil tekivad seedetrakti sümptomid, nt düspepsia (vt lõik 4.8).

Üleviimine

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt parenteraalsele antikoagulandile

Enne dabigatraaneteksilaadilt parenteraalsele antikoagulandile üleminekut on soovitatav jätta pärast dabigatraaneteksilaadi viimase annuse manustamist vahele 12-tunnine intervall (vt lõik 4.5).

Parenteraalselt antikoagulandilt dabigatraaneteksilaadile

Parenteraalse antikoagulandi kasutamine tuleb lõpetada ning dabigatraaneteksilaadiga ravi tuleb alustada 0...2 tundi enne antikoagulandi järgmise annuse manustamiseks ettenähtud aega või püsiravi (nt intravenoosne fraksioneerimata hepariin (*unfractionated heparin*, UFH)) korral antikoagulandi ärajätmise ajal (vt lõik 4.5).

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt K-vitamiini antagonistidele (*vitamin K antagonist*, VKA)

VKA-ga ravi algusaeg tuleb kohandada CrCL-i alusel järgmiselt.

- CrCL \geq 50 ml/min: VKA-ga ravi tuleb alustada 3 päeva enne dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist.
- CrCL \geq 30...< 50 ml/min: VKA-ga ravi tuleb alustada 2 päeva enne dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist.

Kuna dabigatraaneteksilaat võib mõjutada rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR), siis kajastab INR VKA toimet paremini alles vähemalt 2 päeva pärast dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist. Seniks tuleb INR-i väärtusi tõlgendada ettevaatusega.

VKA-lt dabigatraaneteksilaadile

VKA-ga ravi tuleb lõpetada. Dabigatraaneteksilaati võib manustada niipea, kui INR on < 2,0.

Kardioversioon (SPAF)

Patsiendid võivad kardioversiooni ajal dabigatraaneteksilaadiga ravi jätkata.

Kateeterablatsioon kodade virvendusarütmia raviks (SPAF)

Kateeterablatsiooni võib teha patsientidele, kes saavad dabigatraaneteksilaadiga ravi annuses 150 mg kaks korda ööpäevas. Dabigatraaneteksilaadiga ravi ei pea katkestama (vt lõik 5.1).

Perkutaanne koronaarinterventsioon (PKI) koos stentimisega (SPAF)

Mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsiente, kellele tehakse stentimisega PKI, võib pärast hemostaasi saavutamist ravida dabigatraaneteksilaadiga kombinatsioonis trombolüütikumidega (vt lõik 5.1).

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse muutmine selles populatsioonis vt eespool tabel 1.

Veritsusriskiga patsiendid

Suurenenud veritsusriskiga patsiente (vt lõigud 4.4, 4.5, 5.1 ja 5.2) tuleb tähelepanelikult kliiniliselt jälgida (otsides veritsuse või aneemia sümptomeid). Annuse kohandamist peab arst omal äranägemisel otsustama pärast võimaliku kasu ja riski hindamist iga üksiku patsiendi puhul (vt eespool tabel 1). Koagulatsioonianalüüs (vt lõik 4.4) võib olla abiks liigsest dabigatraani kontsentratsioonist põhjustatud suurenenud veritsusriskiga patsientide väljaselgitamisel. Kui suurenenud veritsusriskiga patsiendil tuvastatakse liigne dabigatraani kontsentratsioon, soovitatakse vähendatud annust 220 mg-ni, manustades ühe 110 mg kapsli kaks korda ööpäevas. Kliiniliselt olulise veritsuse esinemisel tuleb ravi katkestada.

Gastriidi, ösofagiidi või gastroösofagealse reflukshaigusega uuritavatel võib kaaluda annuse vähendamist, kuna suureneb seedetrakti suure verejooksu risk (vt eespool tabel 1 ja lõik 4.4).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (CrCL < 30 ml/min) patsientidel on dabigatraaneteksilaadiga ravi vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kerge neerukahjustusega (CrCL 50...≤ 80 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka neerukahjustusega (CrCL 30...50 ml/min) patsientidel on dabigatraaneteksilaadi soovitatav annus samuti 300 mg, manustades ühe 150 mg kapsli kaks korda ööpäevas. Siiski tuleb suure veritsusriskiga patsientidel kaaluda dabigatraaneteksilaadi annuse vähendamist 220 mg-ni, manustades ühe 110 mg kapsli kaks korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Neerukahjustusega patsiente soovitatakse tähelepanelikult kliiniliselt jälgida.

Dabigatraaneteksilaadi samaaegne kasutamine kergete kuni mõõdukate P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega, st amiodarooni, kinidiini või verapamiiliga

Samaaegsel kasutamisel amiodarooni või kinidiiniga ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Annuse vähendamine on soovitatav patsientidel, kes saavad samaaegselt verapamiili (vt eespool tabel 1 ja lõigud 4.4 ja 4.5). Sellisel juhul tuleb dabigatraaneteksilaati ja verapamiili võtta samal ajal.

Kehakaal

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2), kuid alla 50 kg kaaluvate patsientide puhul soovitatakse hoolikat kliinilist jälgimist (vt lõik 4.4).

Sugu

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub dabigatraaneteksilaadi asjakohane kasutus lastel järgneval näidustusel: insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine NVAF-iga patsientidel.

VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel

VTE ravi korral lastel peab ravi alustamisele eelnema ravi parenteraalse antikoagulandiga vähemalt 5 päeva jooksul. Retsidiveeruva VTE preventiooni puhul tuleb ravi alustada pärast eelmise ravi lõppu.

Dabigatraaneteksilaadi kapsleid tuleb võtta kaks korda ööpäevas, üks annus hommikul ja teine annus õhtul, iga päev ligikaudu samal ajal. Manustamiste vaheline periood peab olema võimalikult lähedal 12 tunnile.

Dabigatraaneteksilaadi kapslite soovitatav annus põhineb patsiendi kehakaalul ja vanusel, nagu on näidatud tabelis 3. Ravi jooksul tuleb annust kohandada kehakaalu ja vanuse järgi.

Kehakaalu ja vanuse puhul, mida annustamistabelis ei ole loetletud, ei ole võimalik annustamissoovitusi anda.

Tabel 3. Dabigatraaneteksilaadi ühekordsed ja ööpäevased koguannused milligrammides (mg) patsiendi kehakaalu järgi kilogrammides (kg) ja vanuse järgi aastates

Kehakaal/vanus		Ühekordne annus mg	Ööpäevane koguannus mg
Kehakaal kg	Vanus aastates		
11...< 13	8...< 9	75	150
13...< 16	8...< 11	110	220
16...< 21	8...< 14	110	220
21...< 26	8...< 16	150	300
26...< 31	8...< 18	150	300
31...< 41	8...< 18	185	370
41...< 51	8...< 18	220	440
51...< 61	8...< 18	260	520
61...< 71	8...< 18	300	600
71...< 81	8...< 18	300	600
> 81	10...< 18	300	600

Ühekordsed annused, milleks on vajalik mitme kapsli kombinatsioon:

- 300 mg: kaks 150 mg kapslit või neli 75 mg kapslit
- 260 mg: üks 110 mg ja 150 mg kapsel või üks 110 mg ja kaks 75 mg kapslit
- 220 mg: kaks 110 mg kapslit
- 185 mg: üks 75 mg ja üks 110 mg kapsel
- 150 mg: üks 150 mg kapsel või kaks 75 mg kapslit

Neerufunktsiooni hindamine enne ravi ja selle ajal

Enne ravi alustamist tuleb Schwartzi valemiga (kohalikust laborist tuleb kontrollida, millist meetodit kreatiniini määramiseks kasutatakse) hinnata hinnangulist glomerulaarfiltratsiooni kiirust (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR).

Lastel, kelle eGFR on $< 50 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ on ravi dabigatraaneteksilaadiga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Patsiente, kelle eGFR on $\geq 50 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$, tuleb ravida annusega vastavalt tabeli 3 järgi.

Teatud kliinilistes olukordades, kui kahtlustatakse, et neerufunktsioon võib väheneda või halveneda (nt hüповoleemia ja dehüdratsiooni korral ning teatavate ravimite samaaegsel kasutamisel jne), tuleb ravi ajal hinnata neerufunktsiooni.

Kasutamise kestus

Ravi kestus tuleb kohandada individuaalselt, hinnates ravist saadavat kasu ja riske.

Vahelejäänud annus

Kui dabigatraaneteksilaadi annus jäi eelmisel korral võtmata, siis võib selle siiski võtta kuni 6 tundi enne järgmise plaanilise annuse manustamist. Kui järgmise plaanilise annuse manustamiseni on jäänud vähem kui 6 tundi, tuleb vahelejäänud annus jätta võtmata.

Üksikannuste vahelejätmisel ei tohi kunagi võtta kahekordset annust.

Dabigatraaneteksilaadi manustamise lõpetamine

Ravi dabigatraaneteksilaadiga ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata. Patsiente või nende hooldajaid tuleb juhendada, et nad võtaksid ühendust raviarstiga, kui patsiendil tekivad seedetrakti sümptomid, nt düspepsia (vt lõik 4.8).

Üleviimine

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt parenteraalsele antikoagulandile
Enne dabigatraaneteksilaadilt parenteraalsele antikoagulandile üleminekut on soovitatav jätta pärast viimase annuse manustamist vahele 12-tunnine intervall (vt lõik 4.5).

Parenteraalselt antikoagulandilt dabigatraaneteksilaadile
Parenteraalse antikoagulandi kasutamine tuleb lõpetada ning dabigatraaneteksilaadiga ravi tuleb alustada 0...2 tundi enne antikoagulandi järgmise annuse manustamiseks ettenähtud aega või püsiravi (nt intravenoosne fraktsioneerimata hepariin (*unfractionated heparin*, UFH)) korral antikoagulandi ärajätmise ajal (vt lõik 4.5).

Dabigatraaneteksilaadiga ravilt K-vitamiini antagonistidele (*Vitamin K antagonists*, VKA)
Patsiendid peavad alustama VKA-ga ravi 3 päeva enne dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist. Kuna dabigatraaneteksilaat võib mõjutada rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR), siis kajastab INR VKA toimet paremini alles vähemalt 2 päeva pärast dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist. Seniks tuleb INR-i väärtusi tõlgendada ettevaatusega.

VKA-lt dabigatraaneteksilaadile

VKA-ga ravi tuleb lõpetada. Dabigatraaneteksilaati võib manustada niipea, kui INR on $< 2,0$.

Manustamisviis

See ravimpreparaat on suukaudseks kasutamiseks.

Kapsleid võib manustada koos toiduga või ilma. Kapslid tuleb alla neelata tervelt koos klaasitäie veega, mis soodustab ravimi jõudmist makku.

Patsiente tuleb juhendada kapslit mitte avama, kuna see võib suurendada veritsusriski (vt lõigud 5.2 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes
- Raske neerukahjustusega (CrCL < 30 ml/min) täiskasvanud patsiendid
- eGFR < 50 ml / min / 1,73 m² lastel
- Aktiivne kliiniliselt oluline veritsus
- Kahjustus või seisund, kui seda peetakse suure veritsuse oluliseks ohuteguriks. See võib olla muu hulgas olemasolev või hiljutine seedetrakti haavand; suure veritsusriskiga pahaloomuliste kasvajate olemasolu; hiljutine peaaaju või seljaaju trauma; hiljutine peaaaju, seljaaju või silma operatsioon; hiljutine koljusisene verejooks; diagnoositud või oletatavad ösofageaalsed vaariksid; arteriovenoossed väärarendid; vaskulaarsed aneurüsmid või suured intraspinaalsed või intratserebraalsed vaskulaarsed hälbep
- Samaaegne ravi mis tahes muu antikoagulandiga, nagu nt fraktsioneerimata hepariin (UFH), madalmolekulaarsed hepariinid (enoksapariin, daltepariin jms), hepariini derivaadid (fondaparinuks jms), suukaudsed antikoagulandid (varfariin, rivaroksabaan, apiksabaan jms), välja arvatud spetsiifilistes olukordades. Need on antikoagulantravilt üleviimine (vt lõik 4.2), kui UFH-d manustatakse selliste annustena, mis on vajalikud tsentraalse venoosse kateetri või arteriaalse kateetri avatuse säilitamiseks, või kui UFH-d manustatakse kodade virvendusarütmia raviks tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõik 4.5).
- Maksakahjustus või -haigus, mis võib mõjutada elulemust
- Samaaegne ravi järgmiste tugeva toimega P-gp inhibiitoritega: süsteemne ketokonasool, tsüklosporiin, itrakonasool, dronedaroon ja glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuste kombinatsioon (vt lõik 4.5)
- Südameklapi protees, mis vajab ravi antikoagulandiga (vt lõik 5.1)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hemorraagia risk

Dabigatraaneteksilati tuleb kasutada ettevaatlikult suurenenud veritsusriskiga seisundite puhul või olukordades, kus kasutatakse samaaegselt hemostaasi mõjustavaid ravimpreparaate, mis pärsivad trombotsüütide agregatsiooni. Ravi ajal võib veritsus esineda suvalises kohas. Seletamatule hemoglobiinisisalduse ja/või hematokriti näidu vähenemisele või vererõhu langusele peab järgnema veritsuskoha otsing.

Eluohtliku või ravile allumatu verejooksu korral täiskasvanud patsientidel, kui on vajalik dabigatraani hüübimisvastase toime kiire tühistamine, on saadaval spetsiifiline toime tühistaja idarutsizumab. Idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud. Hemodialüüs võib dabigatraani eemaldada. Täiskasvanud patsientide puhul on muud võimalused värske täisveri või värske külmutatud plasma, hüübimisfaktori kontsentratsioon (aktiveeritud või aktiveerimata), rekombinantne VIIa faktor või trombotsüütide kontsentratsioonid (vt ka lõik 4.9).

Kliinilistes uuringutes seostati dabigatraaneteksilati seedetrakti suurte verejooksude sagedasema esinemisega. Suurenenud riski täheldati eakatel (≥ 75 aastat) raviskeemi 150 mg kaks korda ööpäevas puhul. Täiendavad riskitegurid (vt ka tabel 4) hõlmavad samaaegset ravi selliste trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega nagu klopidogreel ja atsetüülsalitsüülhape (ASH) või mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA), aga ka ösofagiidi, gastriidi või gastroösofageaalse reflukshaiguse olemasolu.

Riskitegurid

Tabelis 4 esitatakse kokkuvõetuna tegurid, mis võivad hemorraagia riski suurendada.

Tabel 4. Tegurid, mis võivad hemorraagia riski suurendada

	Riskitegur
Farmakodünaamika ja kineetika tegurid	Vanus \geq 75 aastat
Tegurid, mis suurendavad dabigatraani kontsentratsiooni plasmas	<u>Tähtsad</u> <ul style="list-style-type: none">• Mõõdukas neerukahjustus täiskasvanud patsientidel (CrCL 30...50 ml/min)• Tugeva toimega P-gp inhibiitorid (vt lõigud 4.3 ja 4.5)• Samaaegne ravi kerge kuni mõõduka toimega P-gp inhibiitoriga (nt amiodaroon, verapamiil, kinidiin ja tikagreloor, vt lõik 4.5) <u>Vähemtähtsad</u> <ul style="list-style-type: none">• Väike kehakaal (< 50 kg) täiskasvanud patsientidel
Farmakodünaamilised koostoimed (vt lõik 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• ASH ja muud trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, nt klopidogreel• MSPVA-d• Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (<i>selective serotonin re-uptake inhibitor</i>, SSRI) või selektiivsed serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (<i>selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor</i>, SNRI)• Muud ravimpreparaadid, mis võivad mõjutada hemostaasi
Haigused/protseduurid, millega kaasnevad erilised hemorraagia riskid	<ul style="list-style-type: none">• Kaasasündinud või omandatud hüübivushäired• Trombotsütopeenia või trombotsüütide funktsioonihäired• Hiljutine biopsia, suur trauma• Bakteriaalne endokardiit• Ösofagiit, gastriit või gastroösofageaalne refluks

Alla 50 kg kaaluvate täiskasvanud patsientide kohta on andmed piiratud (vt lõik 5.2).

Dabigatraaneteksilaadi samaaegset kasutamist P-gp inhibiitoritega ei ole lastel uuritud, kuid see võib suurendada veritsusriski (vt lõik 4.5).

Ettevaatusabinõud hemorraagia riski korral ja selle ravi

Veritsusega seotud tüsistuste ravi vt ka lõik 4.9.

Kasu/riski hindamine

Kahjustuste, haigusseisundite, protseduuride ja/või farmakoteraapia (nagu MSPVA-d, trombolüütikumid, SSRI-d ja SNRI-d, vt lõik 4.5) olemasolu, mis suurendab oluliselt suurte verejooksude ohtu, vajab hoolikat kasulikkuse ja riskide hindamist. Dabigatraaneteksilaati tohib kasutada ainult siis, kui kasulikkus ületab veritsusriskid.

Riskiteguritega laste, sh ägeda meningiidi, entsefaliidi ja intrakraniaalse abtsessiga patsientide (vt lõik 5.1) kohta on kliinilised andmed piiratud. Nendele patsientidele tohib dabigatraaneteksilaati manustada vaid siis, kui eeldatav kasulikkus on suurem kui veritsusriskid.

Tähelepanelik kliiniline jälgimine

Kogu raviperioodi jooksul soovitatakse patsienti tähelepanelikult jälgida verejooksude või aneemia nähtude suhtes, eriti kombineeritud riskitegurite puhul (vt tabel 4 eespool). Erilise ettevaatusega tuleb toimida dabigatraaneteksilaadi koosmanustamisel verapamiili, amiodarooni, kinidiini või klaritromüsiiniga (P-gp inhibiitorid) ja eriti veritsuste esinemisel, iseäranis patsientidel, kellel on vähenenud neerufunktsioon (vt lõik 4.5).

Tähelepanelik jälgimine verejooksude sümptomite suhtes on soovitatav patsientidel, keda ravitakse samaaegselt MSPVA-dega (vt lõik 4.5).

Dabigatraaneteksilaadi manustamise lõpetamine

Patsiendid, kellel areneb äge neerupuudulikkus, peavad lõpetama dabigatraaneteksilaadi kasutamise (vt ka lõik 4.3).

Tugevate veritsuste korral tuleb ravi lõpetada, tuleb leida veritsuse allikas ja täiskasvanud patsientidel võib kaaluda spetsiifilise toime tühistaja (idarutsizumab) kasutamist. Idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud. Hemodialüüs võib dabigatraani eemaldada.

Prootonpumba inhibiitorite kasutamine

Seedetrakti veritsuse vältimiseks võib kaaluda prootonpumba inhibiitori (PPI) manustamist. Lastel tuleb järgida prootonpumba inhibiitorite kohalikke soovitusi.

Laboratoorsed koagulatsiooniparameetrid

Kuigi selle ravimpreparaadi puhul ei ole tavaliselt vajalik rutiinne antikoagulatiivse toime jälgimine, võib täiendavate riskitegurite olemasolu korral olla dabigatraani liiga suure kontsentratsiooni tuvastamisel kasu dabigatraaniga seotud antikoagulatsiooni mõõtmisest.

Lahjendatud trombiini aeg (*diluted thrombin time*, dTT), ekariini hüübivusaeg (*ecarin clotting time*, ECT) ja aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) võivad anda kasulikku informatsiooni, kuid analüüside vaheliste erinevuste tõttu tuleb tulemusi tõlgendada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Dabigatraaneteksilaati manustavatel patsientidel on rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR) analüüs ebausaldusväärne, mistõttu on teatatud valepositiivsetest INR-i suurenemistest. Seega ei tohi INR-i analüüse teha.

Tabelis 5 on esitatud täiskasvanud patsientide koagulatsioonianalüüsi läviväärtused väikseima kontsentratsiooni juures, mida võib seostada suurenenud veritsusriskiga. Vastavad läviväärtused lastel ei ole teada (vt lõik 5.1).

Tabel 5. Koagulatsioonianalüüsi läviväärtused täiskasvanud patsientide jaoks väikseima kontsentratsiooni juures, mida võib seostada suurenenud veritsusriskiga

Analüüs (minimaalne kontsentratsioon)	Näidustus
	SPAF ja SVT/KATE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-kordne normi ülempiir]	> 3
aPTT [x-kordne normi ülempiir]	> 2
INR	Ei tohi teha

Fibrinolüütiliste ravimite kasutamine ägeda isheemilise insuldi raviks

Patsientide puhul, kelle dTT, ECT ega aPTT ei ületa kohalike referentsväärtuste vahemiku järgi normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN), võib ägeda isheemilise insuldi raviks kaaluda fibrinolüütiliste ravimite kasutamist.

Operatsioonid ja sekkumised

Dabigatraaneteksilaati manustavatel patsientidel, kes lähevad operatsioonile või invasiivsetele protseduuridele, esineb suurenenud veritsusrisk. Seega võib kirurgiliste sekkumiste puhul vajalikuks osutada dabigatraaneteksilaadiga ravi ajutine lõpetamine.

Patsiendid võivad kardioversiooni ajal dabigatraaneteksilaadiga ravi jätkata. Dabigatraaneteksilaadiga ravi (150 mg kaks korda ööpäevas) ei pea katkestama patsientidel, kellele tehakse kodade virvendusarütmia raviks kateeterablatsiooni (vt lõik 4.2).

Ravi ajutisel lõpetamisel seoses sekkumistega tuleb olla ettevaatlik ja õigustatud on antikoagulatsiooni jälgimine. Neerupuudulikkusega patsientidel võib dabigatraani kliirens kesta kauem (vt lõik 5.2). Seda tuleb arvesse võtta enne igasuguseid protseduure. Sellistel juhtudel võib koagulatsioonianalüüs (vt lõigud 4.4 ja 5.1) aidata välja selgitada, kas hemostaas on ikka veel kahjustatud.

Erakorraline operatsioon või vältimatud protseduurid

Ravi dabigatraaneteksilaadiga tuleb ajutiselt lõpetada. Kui on vajalik hüübimisvastase toime kiire tühistamine, on täiskasvanud patsientide jaoks saadaval spetsiifiline dabigatraani toime tühistaja (idarutsizumab). Idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud. Hemodialüüs võib dabigatraani eemaldada.

Dabigatraani toime tühistamine eksponeerib patsiendid nende põhihaigusega seotud tromboosiriskile. Dabigatraaneteksilaadiga ravi võib taasalustada 24 tundi pärast idarutsizumabi manustamist, kui patsient on kliiniliselt stabiilne ning on saavutatud adekvaatne hemostaas.

Subakuutsed operatsioonid/sekkumised

Ravi dabigatraaneteksilaadiga tuleb ajutiselt lõpetada. Operatsiooni/interventsiooni tuleb võimaluse korral edasi lükata vähemalt kuni 12 tundi pärast viimase annuse manustamist. Kui operatsiooni ei ole võimalik edasi lükata, võib suureneva veritsusrisk. Tuleb kaaluda, kas suurem on võimaliku veritsuse või sekkumise edasilükkamise risk.

Plaaniline operatsioon

Ravi dabigatraaneteksilaadiga tuleb võimaluse korral lõpetada vähemalt 24 tundi enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure. Suurema veritsusriskiga patsientidel või suure operatsiooni korral, kus võib olla vajalik täielik hemostaas, tuleb kaaluda dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetamist 2...4 päeva enne operatsiooni.

Tabelis 6 on kokkuvõetult esitatud täiskasvanud patsientide ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure.

Tabel 6. Täiskasvanud patsientide ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure

Neerufunktsioon (CrCL ml/min)	Hinnanguline poolväärtusaeg (tunnid)	Ravi dabigatraaneteksilaadiga tuleb lõpetada enne plaanilist operatsiooni	
		Suur veritsusrisk või suur operatsioon	Standardne risk
≥ 80	~13	2 päeva varem	24 tundi varem
≥ 50...< 80	~15	2...3 päeva varem	1...2 päeva varem
≥ 30...< 50	~18	4 päeva varem	2...3 päeva varem (> 48 tunni)

Laste ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7. Laste ravi lõpetamise reeglid enne invasiivseid või kirurgilisi protseduure

Neerufunktsioon (eGFR ml / min / 1,73 m ²)	Dabigatraaniga ravi lõpetamine enne plaanilist operatsiooni
> 80	24 tundi varem
50...80	2 päeva varem
< 50	Neid patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.3).

Spinaalanesteesia/epiduraalanesteesia/lumbaalpunksioon

Sellised protseduurid nagu spinaalanesteesia võivad vajada täielikku hemostaatilist funktsiooni.

Spinaal- või epiduraalhematoomi risk võib suurenedada traumaatilise või korduva punkteerimise tagajärjel ja epiduraalkateetrite pikaajalisel kasutamisel. Pärast kateetri eemaldamist peab enne dabigatraaneteksilaadi esimese annuse manustamist mööduma vähemalt 2 tundi. Need patsiendid vajavad sagedast jälgimist spinaal- või epiduraalhematoomi neuroloogiliste sümptomite suhtes.

Postoperatiivne faas

Pärast invasiivset protseduuri või kirurgilist sekkumist tuleb ravi dabigatraaneteksilaadiga võimalikult kiiresti jätkata/alustada, niipea kui kliiniline olukord seda lubab ja on kindlaks tehtud piisav hemostaas.

Veritsusriskiga patsiente või patsiente, kellel on risk ravimi liiga suure kontsentratsiooni tekkeks, eriti vähenenud neerufunktsiooniga patsiente (vt ka tabel 4), tuleb ravida ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kirurgilise suremuse suure riskiga ja trombemboolia riski püsivateguritega patsiendid

Nende patsientide kohta on dabigatraaneteksilaadi efektiivsus- ja ohutusandmed piiratud, seega tuleb neid ravida ettevaatusega.

Maksakahjustus

Peamistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kelle maksaensüümide aktiivsus oli > 2 ULN. Selle patsientide alarühmaga puudub ravikogemus, mistõttu dabigatraaneteksilaati ei soovitata selles erirühmas kasutada. Vastunäidustuseks on maksakahjustus või maksahaigus, mis võib olla eluohtlik (vt lõik 4.3).

Koostoime P-gp indutseerijatega

Samaaegne manustamine koos P-gp indutseerijatega põhjustab eeldatavasti dabigatraani kontsentratsiooni vähenemist plasmas, mistõttu seda tuleb vältida (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Antifosfolipiidsündroomiga patsiendid

Otsese toimega antikoagulante (DOACs), sealhulgas dabigatraaneteksilaat, ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis tromboos ja kellel diagnoositakse antifosfolipiidsündroom. Eelkõige patsientidel, kelle kõik kolm näitajat (luupusantikoagulant, kardiolipiinivastased antikehad ja beeta-2-glükoproteiin 1 vastased antikehad) on positiivsed, võib ravi otsese toimega antikoagulantidega olla seotud korduva tromboosi juhtude suurema esinemissagedusega võrreldes K-vitamiini antagonistidega.

Müokardiinfarkt (MI)

III faasi uuringus RE-LY (SPAF, vt lõik 5.1) oli MI üldine esinemise määr dabigatraaneteksilaadi annuse 110 mg manustamisel kaks korda ööpäevas 0,82% aastas, dabigatraaneteksilaadi annuse 150 mg manustamisel kaks korda ööpäevas 0,81% aastas ja varfariini manustamisel 0,64% aastas, kusjuures dabigatraani puhul suurenes suhteline risk varfariiniga võrreldes vastavalt 29% ja 27%. Olenemata ravist täheldati suurimat absoluutset MI riski järgmistes sarnase suhtelise riskiga alamrühmades: varasema MI-ga patsiendid; ≥ 65 -aastased kas diabeedi või südame isheemiatõvega patsiendid; patsiendid, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli alla 40%, ning mõõduka neerufunktsiooni häirega patsiendid. Lisaks täheldati suuremat MI riski patsientidel, kes manustasid samaaegselt ASH-d koos klopidogreeliga või said klopidogreeli monoterapiat.

Kolmes aktiivse kontrolliga SVT/KATE III faasi uuringus teatati MI esinemissageduse suurenemisest dabigatraaneteksilaati saanud patsientidel võrreldes nendega, kes said varfariini: 0,4% vs. 0,2% lühiajalistes uuringutes RE-COVER ja RE-COVER II ning 0,8% vs. 0,1% pikaajalises uuringus RE-MEDY. Suurenemine oli selles uuringus statistiliselt oluline ($p = 0,022$).

Uuringus RE-SONATE, milles võrreldi dabigatraaneteksilaati platseeboga, oli MI esinemissagedus dabigatraaneteksilaati saanud patsientidel 0,1% ja platseebot saanutel 0,2%.

Aktiivse vähktõvega patsiendid (SVT/KATE, VTE lastel)

Aktiivse vähktõve ja SVT/KATE-ga patsientidel ei ole ravimi efektiivsus ja ohutus tõestatud. Aktiivse vähktõvega laste kohta on efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud.

Lapsed

Mõnedel väga spetsiifiliste seisunditega, nt imendumist mõjutada võivad peensoolehaigused, lastel tuleb kaaluda parenteraalselt manustatavate antikoagulantide kasutamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed transporteritega

Dabigatraaneteksilaat on väljutustransporteri P-gp substraat. Samaaegsel P-gp inhibiitorite (vt tabel 8) manustamisel on oodata dabigatraani kontsentratsiooni suurenemist plasmas.

Dabigatraani koosmanustamisel tugevate P-gp inhibiitoritega on vajalik – kui pole spetsiifiliselt teisiti kirjeldatud – tähelepanelik kliiniline jälgimine (jälgimine veritsuse või aneemia nähtude suhtes). Annuste vähendamine võib olla vajalik kooskasutamisel teatavate P-gp inhibiitoritega (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.1).

Tabel 8. Koostoimed transporteritega

<i>P-gp inhibiitorid</i>	
<i>Samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3)</i>	
Ketokonasool	Ketokonasool suurendas pärast ühekordse suukaudse 400 mg annuse manustamist dabigatraani AUC _{0...∞} ja C _{max} koguväärtusi vastavalt 2,38 korda ja 2,35 korda ja pärast 400 mg ketokonasooli korduvat suukaudset manustamist üks kord ööpäevas vastavalt 2,53 korda ja 2,49 korda.
Dronedaroon	Kui dabigatraaneteksilaati manustati dronedarooniga samaaegselt, suurenesid dabigatraani AUC _{0...∞} ja C _{max} koguväärtused pärast mitmekordset dronedarooni 400 mg annuse manustamist kaks korda ööpäevas vastavalt ligikaudu 2,4 korda ja 2,3 korda ja pärast dronedarooni ühekordse annuse 400 mg manustamist vastavalt ligikaudu 2,1 korda ja 1,9 korda.
Itrakonasool, tsüklosporiin	<i>In vitro</i> tulemuste põhjal võib eeldada sarnast toimet nagu ketokonasooli kasutamisel.
Glekapreviir/pibrentasviir	On täheldatud, et dabigatraaneteksilaadi samaaegne kasutamine P-gp inhibiitorite glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuste kombinatsiooniga suurendab dabigatraani kontsentratsiooni ja võib suurendada veritsusriski.
<i>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav</i>	
Takroliimus	<i>In vitro</i> on takroliimusel avastatud samasuguse tugevusastmega, P-gp-d inhibeeriv toime nagu itrakonasoolil ja tsüklosporiinil. Dabigatraaneteksilaati ei ole koos takroliimusega kliiniliselt uuritud. Ometi viitavad piiratud kliinilised andmed teise P-gp substraadiga (everoliimus) asjaolule, et takroliimus inhibeerib P-gp-d vähemal määral, kui on täheldatud tugevate P-gp inhibiitorite puhul.
<i>Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4)</i>	
Verapamiil	Dabigatraaneteksilaadi (150 mg) koosmanustamisel suukaudse verapamiiliga suurenesid dabigatraani C _{max} ja AUC, kuid selle muutuse suurusjärg oleneb verapamiili ravimvormist ja manustamise ajastusest (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Dabigatraani ekspositsiooni olulisimat suurenemist täheldati verapamiili toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi esmakordsel manustamisel üks tund enne dabigatraaneteksilaadi võtmist (C _{max} suurenes ligikaudu 2,8 korda ja AUC ligikaudu 2,5 korda). Toime vähenes progresseeruvalt verapamiili toimeainet aeglaselt vabastava ravimvormi manustamisel (C _{max} suurenes ligikaudu 1,9 korda ja AUC ligikaudu 1,7 korda) või verapamiili korduvate annuste manustamisel (C _{max} suurenes ligikaudu 1,6 korda ja AUC ligikaudu 1,5 korda). Mingit märkimisväärset koostoimet ei täheldatud verapamiili manustamisel 2 tundi pärast dabigatraaneteksilaati (C _{max} suurenes ligikaudu 1,1 korda ja AUC ligikaudu 1,2 korda). See on seletatav dabigatraani imendumise lõpule jõudmisega 2 tunni möödumisel.

Amiodaroon	Dabigatraaneteksilaa di koosmanustamisel amiodarooni ühekordse suukaudse annusega 600 mg ei muutunud oluliselt amiodarooni ega tema aktiivse metaboliidi DEA imendumise ulatus ega kiirus. Dabigatraani AUC ja C_{max} suurenesid vastavalt ligikaudu 1,6 ja 1,5 korda. Arvestades amiodarooni pika poolväärtusajaga, võivad potentsiaalsed koostoimed avalduda mitme nädala jooksul pärast amiodarooniga ravi lõpetamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Kinidiin	Kinidiini anti 200 mg annusena iga teise tunni järel kuni koguanuseni 1000 mg. Dabigatraaneteksilaa ti anti kaks korda ööpäevas kolmel järjestikusel päeval, kolmandal päeval kas koos kinidiiniga või ilma selleta. Kinidiini samaaegse manustamise korral suurenesid dabigatraani $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ keskmiselt vastavalt 1,53 korda ja 1,56 korda (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Klaritromütsiin	Klaritromütsiini (500 mg 2 korda ööpäevas) manustamisel koos dabigatraaneteksilaa digaga tervetele vabatahtlikele suurenesid AUC ligikaudu 1,19 korda ja C_{max} ligikaudu 1,15 korda.
Tikagreloor	Dabigatraaneteksilaa di ühekordse 75 mg annuse koosmanustamisel tikagreloori 180 mg küllastusannusega suurenesid dabigatraani AUC ja C_{max} vastavalt 1,73 korda ja 1,95 korda. Pärast tikagreloori korduvate 90 mg annuste manustamist kaks korda ööpäevas suurenevad dabigatraani ekspositsiooni C_{max} ja AUC vastavalt 1,56 korda ja 1,46 korda. Tikagreloori 180 mg küllastusannuse samaaegsel manustamisel 110 mg dabigatraaneteksilaa digaga (püsikontsentratsiooni puhul) suurenesid dabigatraani $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ vastavalt 1,49 korda ja 1,65 korda võrreldes dabigatraaneteksilaa di monoteraapiaga. Tikagreloori 180 mg küllastusannuse manustamisel 2 tundi pärast dabigatraaneteksilaa di 110 mg annuse manustamist (püsikontsentratsiooni puhul) suurenesid dabigatraani $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ vähem, vastavalt 1,27 korda ja 1,23 korda võrreldes dabigatraaneteksilaa di monoteraapiaga. Tikagrelooriga ravi alustamisel soovitatakse manustada küllastusannus sellise ajalise nihkega. Tikagreloori 90 mg annuse manustamisel 2 korda ööpäevas (säilitusannus) samaaegselt 110 mg dabigatraaneteksilaa digaga suurenesid dabigatraani korrigeeritud $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{max,ss}$ vastavalt 1,26 ja 1,29 korda võrreldes dabigatraaneteksilaa di monoteraapiaga.
Posakonasool	Ka posakonasool inhibeerib mingil määral P-gp-d, kuid seda ei ole kliiniliselt uuritud. Dabigatraaneteksilaa di ja posakonasooli koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.
<i><u>P-gp indutseerijad</u></i>	
<i>Samaaegset kasutamist tuleb vältida</i>	
Nt rifampitsiin, naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamasepiin või fenütoiin	Samaaegne manustamine põhjustab oodatavasti dabigatraani kontsentratsiooni vähenemist. Uuritava indutseerija rifampitsiini eelnev manustamine annustes 600 mg üks kord ööpäevas 7 päeva vältel vähendas dabigatraani maksimaalset ja üldekspositsiooni vastavalt 65,5% ja 67% võrra. Pärast rifampitsiiniga ravi lõppu vähenes 7. päevaks indutseeriv toime ja jõudis dabigatraani ekspositsiooni referentsväärtuse lähedale. Pärast järgmist 7 päeva täiendavat biosaadavuse suurenemist ei täheldatud.

<u>Proteaasi inhibiitorid, nagu ritonaviir</u>	
<i>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav</i>	
Nt ritonaviir ja selle kombinatsioonid muude proteaasi inhibiitoritega	Need avaldavad toimet P-gp-le (kas inhibeerides või indutseerides). Neid ei ole uuritud, mistõttu neid ei soovitata kasutada samaaegselt dabigatraaneteksilaadiga.
<u>P-gp substraat</u>	
Digoksiin	Uuringus, mis tehti 24 tervel uuritavaal ja milles dabigatraaneteksilaati manustati samaaegselt digoksiiniga, ei täheldatud mingeid muutusi digoksiini toimes ega kliiniliselt olulisi muutusi dabigatraani ekspositsioonis.

Antikoagulandid ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid

Seni puuduvad kogemused või kogemus on piiratud järgmiste ravimitega, mis võivad dabigatraaneteksilaadiga samaaegsel kasutamisel suurendada veritsusriski: antikoagulandid, nt fraksioneerimata hepariin (UFH), väikse molekulmassiga hepariinid (*low molecular weight heparin*, LMWH) ja hepariini derivaadid (fondaparinuks, desirudiin), trombolüütilised ravimid ja K-vitamiini antagonistid, rivaroksabaan või muud suukaudsed antikoagulandid (vt lõik 4.3) ning trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid, nt GPIIb/IIIa retseptorite antagonistid, tiklopidiin, prasugreel, tikagrelor, dekstraan ja sulfiinpürasoon (vt lõik 4.4).

III faasi uuringus RE-LY (vt lõik 5.1) kogutud andmete põhjal täheldati, et muude suukaudsete või parenteraalsete antikoagulantide samaaegne kasutamine suurendab nii dabigatraaneteksilaadi kui ka varfariini puhul suurte verejooksude esinemissagedust ligikaudu 2,5 korda; see on peamiselt seotud ühelt antikoagulandilt teisele üleviimisega (vt lõik 4.3). Lisaks suurendas trombolüütikumide, ASH või klopidogreeli samaaegne kasutamine suurte verejooksude esinemissagedust nii dabigatraaneteksilaadi kui ka varfariini manustamise puhul peaaegu kaks korda (vt lõik 4.4).

UFH-d tohib manustada sellistes annustes, mis on vajalikud tsentraalsete venoossete või arteriaalsete püsikateetrite avatuna hoidmiseks või kodade virvendusarütmia raviks tehtava kateeterablatsiooni ajal (vt lõik 4.3).

Tabel 9. Koostoimed antikoagulantide ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimitega

MSPVA-d	Lühiajaliseks analgeesiaks manustatud MSPVA-de puhul ei ole ilmnenud seost veritsusriski suurenemisega, kui nendega samaaegselt manustatakse dabigatraaneteksilaati. Pikaajalisel kasutamisel uuringus RE-LY suurendasid MSPVA-d veritsusriski ligikaudu 50% võrra nii dabigatraaneteksilaadi kui ka varfariini puhul.
Klopidogreel	Noortel tervetel meessoost vabatahtlikel ei põhjustanud dabigatraaneteksilaadi ja klopidogreeli samaaegne manustamine kapillaarse veritsusaja pikenemist võrreldes klopidogreeli monoterapiaga. Lisaks sellele jäid dabigatraani AUC _{t,ss} ja C _{max,ss} ning dabigatraani koaguleeriv toime või klopidogreeli toimele viitav trombotsüütide agregatsioon kombineeritud ravi ja vastavate monoterapiate võrdluses praktiliselt muutumatuks. Klopidogreeli 300 mg või 600 mg küllastusannuste manustamisel suurenesid dabigatraani AUC _{t,ss} ja C _{max,ss} ligikaudu 30..40% võrra (vt lõik 4.4).
ASH	ASH ja 150 mg dabigatraaneteksilaadi samaaegne manustamine kaks korda ööpäevas võib suurendada 81 mg ja 325 mg ASH puhul mis tahes veritsuste riski vastavalt 12...18% võrra ja 24% võrra (vt lõik 4.4).
LMWH	LMWH-de, nt enoksapariin, ja dabigatraaneteksilaadi samaaegset kasutamist ei ole spetsiifiliselt uuritud. Pärast üleviimist 3-päevaselt ravilt enoksapariiniga annustes 40 mg üks kord ööpäevas subkutaanselt oli dabigatraani ekspositsioon 24 tundi pärast enoksapariini viimase annuse manustamist veidi väikesem kui pärast dabigatraaneteksilaadi (ühikordne 220 mg annus) monoterapiat. Pärast dabigatraaneteksilaadi manustamist enoksapariini eelravi järgselt täheldati FXa/FIIa vastase toime suurenemist võrreldes dabigatraaneteksilaadi monoterapiaga. Arvatakse, et see on tingitud enoksapariiniga ravi ülekanduvast toimest, ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. Eelravi enoksapariiniga ei muutnud oluliselt muude dabigatraaniga seotud antikoagulatsioonianalüüside tulemusi.

Muud koostoimed**Tabel 10. Muud koostoimed**

<i>Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) või selektiivsed serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)</i>	
SSRI-d, SNRI-d	SSRI-d ja SNRI-d suurendasid veritsusriski kõigis RE-LY uuringu ravirühmades.
<i>Mao pH-le toimet avaldavad ained</i>	
Pantoprasool	Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ja pantoprasooli samaaegsel manustamisel täheldati ligikaudu 30%-list dabigatraani AUC vähenemist. Kliinilistes uuringutes on koos dabigatraaneteksilaadiga Dabigatraaneteksilaat manustatud pantoprasooli ja muid PPI-sid ning ei täheldatud, et samaaegne ravi PPI-dega vähendaks dabigatraaneteksilaadi Dabigatraaneteksilaat efektiivsust.
Ranitidiin	Ranitidiini manustamine koos dabigatraaneteksilaadiga ei avaldanud kliiniliselt olulist toimet dabigatraani imendumise ulatusele.

Dabigatraaneteksilaadi ja dabigatraani metaboolse profiiliga seotud koostoimed

Dabigatraaneteksilaat ja dabigatraan ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümsüsteemi abil ning ei avalda *in vitro* toimet inimese tsütokroom P450 ensüümidele. Seetõttu ei ole oodata nendega seotud ravimite koostoimeid dabigatraaniga.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelisednaised

Rasestumisvõimelised naised peavad dabigatraaneteksiladigaDabigatraaneteksilat ravi ajal rasestumist vältima.

Rasedus

Dabigatraaneteksiladi kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal andmeid.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne oht inimesele ei ole teada.

Dabigatraaneteksilati ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Imetamine

Dabigatraani toime kohta rinnaga toidetavatele imikutele kliinilised andmed puuduvad.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada dabigatraaneteksiladigaDabigatraaneteksilat ravi ajal.

Fertiilsus

Andmed inimeste kohta puuduvad.

Loomkatsetes täheldati toimet emasloomade fertiilsusele, mis avaldus implantatsioonide vähenemisenä ja implantatsioonieelse tiinuse katkemise sagenemisenä 70 mg/kg annuste (see on 5 korda suurem plasmakontsentratsioon kui patsientidel) manustamisel. Mingeid muid toimeid emasloomade fertiilsusele ei täheldatud. Mõju isasloomade fertiilsusele puudus. Rottidel ja küülikutel täheldati loote kehakaalu ja eluvõimelisuse vähenemist koos embrüonaalsete hälvete sagenemisega emasloomale toksiliste annuste manustamisel (see on 5...10 korda suurem plasmakontsentratsioon kui patsientidel). Pre- ja postnataalses uuringus täheldati lootesuremuse suurenemist emasloomale toksiliste annuste (annus, mis vastas 4 korda suuremale plasmakontsentratsioonile, kui oli patsientidel täheldatud) manustamisel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dabigatraaneteksilat ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Dabigatraaneteksilati on hinnatud kliinilistes uuringutes kokku ligikaudu 64 000 patsiendil, nendest ligikaudu 35 000 patsienti raviti dabigatraaneteksiladiga.

Kõrvaltoimed esinesid kokku 22%-l kodade virvendusarütmiaaga patsientidest, keda raviti insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks (pikaajaline ravi kestusega kuni 3 aastat), 14%-l patsientidest, keda raviti SVT/KATE tõttu ja 15%-l patsientidest, keda raviti SVT/KATE ennetamiseks.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on verejooksud, mis esinevad ligikaudu 16,6%-l kodade virvendusarütmiaaga patsientidest, keda raviti pikaajaliselt insuldi ja süsteemse emboolia ennetamiseks, ja 14,4%-l täiskasvanud patsientidest, keda raviti SVT/KATE tõttu. Lisaks esines verejooks 19,4%-l SVT/KATE ennetamise uuringu RE-MEDY patsientidest (täiskasvanud patsientidel) ja 10,5%-l SVT/KATE ennetamise uuringu RE-SONATE patsientidest (täiskasvanud patsientidel).

Kuna neil kolmel näidustusel ravitavate patsientide rühmad ei ole võrreldavad ja veritsusepisoodid esinevad mitmes organsüsteemi klassis, on suurte ja igasuguste verejooksude kokkuvõtlikud kirjeldused rühmitatud näidustuse järgi ning esitatud alljärgnevatel tabelites 12...15.

Ehkki suurte või tugevate veritsuste esinemissagedus on kliinilistes uuringutes olnud väike, võib neid siiski esineda ning hoolimata asukohast võivad need põhjustada püsivat puuet, eluohtlikke või koguni letaalseid tagajärgi.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 11 on esitatud kõrvaltoimed, mis on kindlaks tehtud uuringutes ja turuletulekujärgsete andmete põhjal järgmiste näidustuste korral: trombemboolilise insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine kodade virvendusarütmia patsientidel, SVT/KATE ravi ja SVT/KATE ennetamine. Need on liigitatud organsüsteemi klassi nimetuse ja esinemissageduse alusel, lähtuvalt järgmisest määratlusest: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 11. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass / eelistermin	Esinemissagedus	
	Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine kodade virvendusarütmia patsientidel	SVT/KATE ravi ja SVT/KATE ennetamine
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Aneemia	Sage	Aeg-ajalt
Hemoglobiinisisalduse vähenemine	Aeg-ajalt	Teadmata
Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt	Harv
Hematokriti väärtuse vähenemine	Harv	Teadmata
Neutropeenia	Teadmata	Teadmata
Agranulotsütoos	Teadmata	Teadmata
Immuunsüsteemi häired		
Ülitundlikkus ravimi suhtes	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kihelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Anafülaktiline reaktsioon	Harv	Harv
Angioödeem	Harv	Harv
Urtikaaria	Harv	Harv
Bronhospasm	Teadmata	Teadmata
Närvisüsteemi häired		
Koljusisene verejooks	Aeg-ajalt	Harv
Vaskulaarsed häired		
Hematoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Hemorraagia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Ninaverejooks	Sage	Sage
Veriköha	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired		
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage
Kõhuvalu	Sage	Aeg-ajalt
Kõhulahtisus	Sage	Aeg-ajalt
Düspepsia	Sage	Sage
Iiveldus	Sage	Aeg-ajalt

Pärasoole verejooks	Aeg-ajalt	Sage
Veritsevad hemorroidid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti haavand, sh söögitoru haavand	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Gastroösofagiit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Düsfaagia	Aeg-ajalt	Harv
Maksa ja sapiteede häired		
Maksafunktsiooni häire / kõrvalekalded maksafunktsiooni uuringutulemustes	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Harv	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Harv	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Naha veritsus	Sage	Sage
Alopeetsia	Teadmata	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Hemartroos	Harv	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired		
Urogenitaaltrakti veritsus, sh hematuria	Sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Süstekoha veritsus	Harv	Harv
Kateteriseerimiskoha veritsus	Harv	Harv
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		
Traumaatiline verejooks	Harv	Aeg-ajalt
Sisselõikekoha veritsus	Harv	Harv

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Veritsusreaktsioonid

Farmakoloogilise toimeviisi tõttu võib dabigatraaneteksilaadi kasutamist seostada varjatud või nähtava veritsuse suurenenud riskiga mis tahes koes või organis. Nähud, sümptomid ja nende raskusaste (sh letaalne lõpe) erinevad veritsuse ja/või aneemia asukoha ja intensiivsuse või ulatuse osas. Kliinilistes uuringutes täheldati limaskesta verejookse (nt seedetrakti, urogenitaaltrakti) pikaajalise dabigatraaneteksilaadiga ravi korral sagedamini kui K-vitamiini antagonistidega (*vitamin K antagonists*, VKA) ravimisel. Seetõttu on varjatud veritsuse tuvastamisel lisaks piisavale kliinilisele jälgimisele abi ka hemoglobiini/hematokriti laboratoorsetest analüüsides. Veritsusrisk võib suurendada teatud patsiendirühmades, nt mõõduka neerukahjustusega patsientidel ja/või patsientidel, kes saavad samaaegset hemostaasile toimet avaldavat ravi või tugeva toimega P-gp inhibiitoreid (vt lõik 4.4 „Hemorraagia risk“). Hemorraagilised tüsistused võivad avalduda nõrkuse, kahvatuse, peapöörituse, peavalu või seletamatu tursena, düspnoe ja seletamatu šokina.

Dabigatraaneteksilaadi kasutamisel on teatatud teadaolevatest veritsusega seotud tüsistustest, nt kompartmentsündroom ja hüpoperfusioonist tingitud äge neerupuudulikkus ning antikoagulandi kasutamisega seotud nefropaatia patsientidel, kellel on selle teket soodustavad riskitegurid. Seetõttu tuleb iga antikoagulantravi saava patsiendi seisundi hindamisel arvestada hemorraagia võimalusega.

Täiskasvanud patsientidele on kontrollimatu verejooksu korral dabigatraani jaoks saadaval spetsiifiline toime tühistaja idarutsizumab (vt lõik 4.9).

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine mittevalvulaarse kodade virvenduarütmia (NVAF) täiskasvanud patsientidel, kellel on üks või mitu riskitegurit (SPAF)

Tabelis 12 on esitatud veritsusepisoodid kodade virvendusarütmia patsientidel insuldi ja süsteemse emboolia preventsiiooni uurivas keskses uuringus. Suured verejooksud ja kõik verejooksud on esitatud eraldi.

Tabel 12. Veritsusepisoodid kodade virvendusarütmia patsientidel insuldi ja süsteemse emboolia preventsiiooni uuringus

	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Randomiseeritud uuritavaid	6015	6076	6022
Suur verejooks	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Koljusisene verejooks	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Seedetrakti verejooks	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Letaalse lõppega verejooks	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Väike verejooks	1566 (13,16%)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Mis tahes verejooks	1759 (14,78%)	1997 (16,60%)	2169 (18,39%)

Dabigatraaneteksilaadi annusele 110 mg kaks korda ööpäevas või 150 mg kaks korda ööpäevas randomiseeritud uuritavatel esines märkimisväärselt väiksem eluohtlike verejooksude ja koljusiseste verejooksude risk kui varfariini puhul [$p < 0,05$]. Dabigatraaneteksilaadi mõlema tugevusega kaasnes ka statistiliselt oluliselt väiksem üldine veritsuse määr. Dabigatraaneteksilaadi annusele 110 mg kaks korda ööpäevas randomiseeritud uuritavatel esines märkimisväärselt väiksem suurte verejooksude risk kui varfariini puhul (riskitiheduste suhe 0,81 [$p = 0,0027$]). Dabigatraaneteksilaadi annusele 150 mg kaks korda ööpäevas randomiseeritud uuritavatel esines märkimisväärselt suurem suurte seedetrakti verejooksude risk kui varfariini puhul (riskitiheduste suhe 1,48 [$p = 0,0005$]). Seda toimet täheldati eeskätt ≥ 75 aasta vanustel patsientidel.

Dabigatraani kliiniline kasu insuldi ja süsteemse emboolia preventsiiooni ja koljusisese verejooksu riski vähendamisel varfariiniga võrreldes säilib erinevates alamrühmades (nt neerukahjustus, vanus, samaaegne ravi trombolüütikumide või P-gp inhibiitoritega). Kuigi teatud patsientide alamrühmades suureneb antikoagulantraviga seoses suurte verejooksude risk, on dabigatraaniga seotud veritsusriski suurenemine tingitud seedetrakti verejooksust, mida täheldatakse tüüpiliselt esimese 3...6 kuu jooksul pärast ravi alustamist dabigatraaneteksilaadiga.

SVT ja KATE ravi ning taastekke ennetamine täiskasvanutel (SVT/KATE ravi)

Tabelis 13 on esitatud veritsusepisoodide andmed ühendatud kesksetest uuringutest RE-COVER ja RE-COVER II, milles uuriti SVT ja KATE ravi. Ühendatud uuringute esmaste ohutuse tulemusnäitajate (suur verejooks, suur või kliiniliselt oluline verejooks ja mis tahes verejooks) väärtused olid oluliselt väiksemad kui varfariini nominaalse alfa väärtuse (5%) puhul.

Tabel 13. Veritsusepisoodid uuringutes RE-COVER ja RE-COVER II, milles uuriti SVT ja KATE ravi

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin	Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% usaldusvahemik)
Ohutusanalüüsi kaasatud patsiente	2456	2462	
Suured veritsusepisoodid	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Koljusisene verejooks	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Suur seedetrakti verejooks	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Eluohulik verejooks	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Suured veritsusepisoodid / kliiniliselt olulised verejooksud	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Mis tahes verejooks	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Seedetrakti mis tahes verejooks	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

Mõlema ravi puhul arvestatakse veritsusepisooide alates dabigatraaneteksilaadi või varfariini esimesest suukaudsest manustamisest pärast parenteraalse ravi lõpetamist (ainult suukaudse ravi periood). See hõlmab kõiki veritsusepisooide, mis esinesid dabigatraaneteksilaadiga ravi ajal. Kaasa on arvatud kõik varfariiniga ravi ajal esinenud veritsusepisoodid, välja arvatud need, mida täheldati varfariini ja parenteraalse ravi kattumise ajal.

Tabelis 14 on esitatud veritsusepisoodid keskses uuringus RE-MEDY, milles uuriti SVT ja KATE ennetamist. Dabigatraaneteksilaadi manustanud patsientidel olid mõnede veritsusepisoodide (suured verejooksud (SVJ) / kliiniliselt olulised verejooksud (KOVJ), mis tahes verejooksud) näitajad nominaalse alfa väärtuse (5%) korral oluliselt väiksemad kui varfariini saanutel.

Tabel 14. Veritsusepisoodid uuringus RE-MEDY, milles uuriti SVT ja KATE ennetamist

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin	Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% usaldusvahemik)
Ravitud patsiente	1430	1426	
Suured veritsusepisoodid	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Koljusisene verejooks	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Ei saa arvutada*
Suur seedetrakti verejooks	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Ei saa arvutada*
Eluohulik verejooks	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Ei saa arvutada*
Suured veritsusepisoodid / kliiniliselt olulised verejooksud	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Mis tahes verejooks	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Seedetrakti mis tahes verejooks	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

* Riskitiheduste suhet ei saa hinnata, kuna kummaski kohordis/ravirühmas ei esinenud ühtki episoodi.

Tabelis 15 on esitatud veritsusepisoodid keskses uuringus RE-SONATE, milles uuriti SVT ja KATE ennetamist. Dabigatraaneteksilaati manustanud patsientidel olid SVJ-ide/KOVJ-ide esinemissagedus kokku ja mis tahes verejooksude esinemissagedus nominaalse alfa väärtuse (5%) korral tunduvalt väiksemad kui platseebot saanutel.

Tabel 15. Veritsusepisoodid uuringus RE-SONATE, milles uuriti SVT ja KATE ennetamist

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Riskitiheduste suhe võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik)
Ravitud patsiente	684	659	
Suured veritsusepisoodid	2 (0,3%)	0	Ei saa arvutada*
Koljusisene verejooks	0	0	Ei saa arvutada*
Suur seedetrakti verejooks	2 (0,3%)	0	Ei saa arvutada*
Eluohtlikud verejooksud	0	0	Ei saa arvutada*
Suured veritsusepisoodid / kliiniliselt olulised verejooksud	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Mis tahes verejooks	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Seedetrakti mis tahes verejooks	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

* Riskitiheduste suhet ei saa hinnata, kuna kummaski ravirühmas ei esinenud ühtki episoodi.

Agranulotsütoos ja neutropeenia

Dabigatraaneteksilaadi kasutamisel pärast müügiloa väljastamist on väga harva teatatud agranulotsütoosist ja neutropeeniast. Kuna turuletulekujärgse seire ajal teatatakse kõrvaltoimetest teadmata suurusega populatsioonides, ei saa nende esinemissagedust usaldusväärsetl kindlaks teha. Hinnanguliselt teatati agranulotsütoosist sagedusega 7 juhtu 1 miljoni patsientaasta kohta ja neutropeeniast sagedusega 5 juhtu 1 miljoni patsientaasta kohta.

Lapsed

Dabigatraaneteksilaadi ohutust VTE ravi ja VTE taastekke ennetamise korral lastel uuriti kahes III faasi uuringus (DIVERSITY ning 1160.108). Dabigatraaneteksilaadiga on kokku ravitud 328 last. Patsientidele manustati dabigatraaneteksilaadi vanusekohase ravimvormi vanuse ja kehakaalu põhjal kohandatud annused.

Üldiselt eeldatakse, et laste ohutusprofiil on sama nagu täiskasvanutel.

Kõrvaltoimed esinesid kokku 26%-l lastest, kellele manustati dabigatraaneteksilaati VTE raviks ja VTE taastekke ennetamiseks.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 16 on näidatud laste VTE ravi ja VTE taastekke ennetamise uuringutes tuvastatud kõrvaltoimed. Need on liigitatud organsüsteemi klassi nimetuse ja esinemissageduse alusel, lähtuvalt järgmisest määratlusest: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 16. Kõrvaltoimed

	Esinemissagedus
Organsüsteemi klass / eelistermin	VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Aneemia	Sage
Hemoglobiinisisalduse vähenemine	Aeg-ajalt
Trombotsütopeenia	Sage
Hematokriti väärtuse vähenemine	Aeg-ajalt
Neutropeenia	Aeg-ajalt
Agranulotsütoos	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus ravimi suhtes	Aeg-ajalt
Lööve	Sage
Kihelus	Aeg-ajalt
Anafülaktiline reaktsioon	Teadmata
Angioödeem	Teadmata
Urtikaaria	Sage
Bronhospasm	Teadmata
Närvisüsteemi häired	
Koljusisene verejooks	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	
Hematoom	Sage
Hemorraagia	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Ninaverejooks	Sage
Veriköha	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	
Seedetrakti verejooks	Aeg-ajalt
Kõhuvalu	Aeg-ajalt
Kõhulahtisus	Sage
Düspepsia	Sage
Iiveldus	Sage
Pärasoole verejooks	Aeg-ajalt
Veritsevad hemorroidid	Teadmata
Seedetrakti haavand, sh söögitoru haavand	Teadmata
Gastroösofagiit	Aeg-ajalt
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Sage
Oksendamine	Sage
Düsfaagia	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	
Maksafunktsiooni häire / kõrvalekalded maksafunktsiooni uuringutulemustes	Teadmata
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage
Hüperbilirubineemia	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Naha veritsus	Aeg-ajalt
Alopeetsia	Sage

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Hemartroos	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	
Urogenitaaltrakti veritsus, sh hematuuria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Süstekoha veritsus	Teadmata
Kateteriseerimiskoha veritsus	Teadmata
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Traumaatiline verejooks	Aeg-ajalt
Sisselõikekoha veritsus	Teadmata

Veritsusreaktsioonid

Kahes III faasi uuringus lastel VTE ravi ja VTE taastekke ennetamise näidustusel esines 7 patsiendil (2,1%) suur verejooks, 5 patsiendil (1,5%) kliiniliselt oluline mittestuor veritsus ning 75 patsiendil (22,9%) väike veritsus. Veritsuste sagedus oli üldiselt kõige vanemas vanuserühmas (12...< 18 aastat 28,6%) suurem kui nooremates vanuserühmades (sünnist kuni < 2 aastat 23,3%; 2...< 12 aastat 16,2%). Hoolimata asukohast võivad suured või tõsised verejooksud põhjustada püsivat puuet, eluohtlikke või koguni letaalseid tagajärgi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovitavatest suuremate dabigatraaneteksilaadi annuste manustamine põhjustab patsiendil suuremat veritsusriski.

Üleannustamise kahtlusel võivad koagulatsioonianalüüsid aidata veritsusriski kindlaks määrata (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Kalibreeritud kvantitatiivne dTT analüüs või korduvad dTT mõõtmised võimaldavad ennustada aega kuni dabigatraani teatavate kontsentratsioonide saabumiseni (vt lõik 5.1) – ka siis, kui on võetud täiendavad meetmed, nt dialüüs.

Liigse antikoagulatsiooni korral võib vajalikuks osutuda dabigatraaneteksilaadiga ravi katkestamine. Kuna dabigatraan eritub eeskätt neerude kaudu, tuleb tagada piisav diurees. Kuna dabigatraan seondub valkudega vähesel määral, on see dialüüsitav, kuid kliinilised kogemused, mis kinnitaksid selle meetodi kasulikkust, on piiratud (vt lõik 5.2).

Veritsusega seotud tüsistuste ravi

Hemorraagiliste tüsistuste puhul tuleb dabigatraaneteksilaadiga ravi lõpetada ja verejooksu allikat uurida. Olenevalt kliinilisest situatsioonist tuleb ravimi määratud arsti otsuse kohaselt kasutada sobivat toetusravi, nt kirurgiline hemostaas ja veremahu asendamine.

Olukordades, kus täiskasvanud patsientidel on vajalik dabigatraani antikoagulatiivse toime kiire tühistamine, on saadaval spetsiifiline toime tühistaja (idarutsizumab), mis on dabigatraani farmakodünaamilise toime antagonist. Idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Kaaluda võib hüübimisfaktorite kontsentratsioonide (aktiveeritud või aktiveerimata) või rekombinantse VIIa-faktori kasutamist. On mõned eksperimentaalsed tõendid, mis toetavad nende ravimite rolli dabigatraani antikoagulatiivse toime tühistamises, kuid nende kasulikkuse kohta kliinilises olukorras, samuti on andmed trombemboolia võimaliku taastekke riski kohta väga piiratud. Pärast soovitatud hüübimisfaktorite kontsentratsioonide manustamist võivad koagulatsioonianalüüsid muutuda

mitteusaldusvääreteks. Nende analüüside tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega. Samuti tuleb kaaluda trombotsüütide kontsentratsioonide manustamise vajadust sellistel juhtudel, kui esineb trombotsütopeeniat või on kasutatud pika toimega trombolüütikume. Kogu sümptomaatilist ravi tuleb teostada arsti otsuse kohaselt.

Suurte verejooksude puhul tuleb kaaluda konsulteerimist koagulatsioonile spetsialiseerunud hematoloogiga, kui vastav spetsialist on kohapeal kättesaadav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained, otsesed trombiini inhibiitorid, ATC-kood: B01AE07.

Toimemehhanism

Dabigatraaneteksilaat on väikese molekulmassiga eelravim, millel puudub farmakoloogiline toime. Pärast suukaudset manustamist imendub dabigatraaneteksilaat kiiresti ja muundatakse esteraaskatalüüsitud hüdroolüüsi abil vereplasmas ja maksas dabigatraaniks. Dabigatraan on tugev, konkureeriv ja tühistatava toimega otsene trombiini inhibiitor ning on põhiline toimeaine plasmal. Kuna trombiin (seriini proteaas) võimaldab vere hüübimisprotsessis fibrinogeeni muundumist fibriiniks, takistab selle inhibeerimine trombiini teket. Dabigatraan inhibeerib vaba trombiini, fibriiniga seondunud trombiini ja trombiini esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

In vivo ja *ex vivo* loomkatsed on tõestanud pärast dabigatraani intravenooset ja pärast dabigatraaneteksilaadi suukaudset manustamist tromboosi erinevates loomudelites dabigatraani tromboosivastast efektiivsust ning antikoagulaatiivset toimet.

Dabigatraani plasmakontsentratsiooni ja antikoagulaatiivse toime tugevuse vahel on II faasi uuringute põhjal selge korrelatsioon. Dabigatraan pikendab trombiiniaega (*thrombin time*, TT), ECT-d ja aPTT-d.

Kalibreeritud kvantitatiivne dTT analüüs annab dabigatraani hinnangulise plasmakontsentratsiooni, mida saab võrrelda ootuspäraste dabigatraani plasmakontsentratsioonidega. Kui kalibreeritud dTT analüüs annab dabigatraani plasmakontsentratsiooni tulemuseks kvantifikatsiooni piiril või alla selle oleva väärtuse, tuleb kaaluda täiendava koagulatsioonianalüüsi, nagu TT, ECT või aPTT tegemist.

ECT analüüsiga võib otse mõõta otseste trombiini inhibiitorite aktiivsust.

aPTT analüüs on laialdaselt kättesaadav ja annab ligikaudse hinnangu dabigatraaniga saavutatud antikoagulaatsiooni intensiivsusele. Siiski on aPTT analüüsi tundlikkus piiratud ning see ei sobi antikoagulaatiivse toime täpseks kvantifitseerimiseks, eriti dabigatraani suurte plasmakontsentratsioonide korral. Ehkki suuri aPTT väärtusi tuleb tõlgendada ettevaatusega, näitab suur aPTT väärtus, et patsiendil on avaldunud ravimi antikoagulaatiivne toime.

Üldiselt saab oletada, et need antikoagulaatiivset toimet mõõtvad analüüsid võivad kajastada dabigatraani kontsentratsiooni ning anda juhiseid veritsusriski hindamiseks, st et dabigatraani minimaalsete sisalduste või minimaalse kontsentratsiooni juures tehtud koagulatsioonianalüüsi, nt aPTT (aPTT läviväärtused vt lõik 4.4, tabel 5), korral 90. protsentiili ületamine on arvatavasti seotud suurema veritsusriskiga.

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud, NVAF-i ja vähemalt veel ühe riskifaktoriga patsientidel (SPAF)

Dabigatraani maksimaalsete plasma püsikontsentratsioonide geomeetriline keskmine, mõõdetuna ligikaudu 2 tundi pärast 150 mg dabigatraaneteksilaaži manustamist kaks korda ööpäevas, oli 175 ng/ml, vahemikus 117...275 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus). Dabigatraani minimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine, mõõdetuna minimaalse kontsentratsiooni ajal hommikul manustamiste vahelise perioodi lõpus (s.o 12 tundi pärast 150 mg dabigatraani öhtuse annuse manustamist), oli keskmiselt 91,0 ng/ml, vahemikus 61,0...143 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus).

NVAF-iga patsientidel, keda raviti insuldi ja süsteemse emboolia preventtsiooni näidustusel annusega 150 mg dabigatraaneteksilaaži kaks korda ööpäevas:

- oli dabigatraani plasmakontsentratsioonide 90. protsentiil ligikaudu 200 ng/ml, mõõdetuna minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist);
- viitab minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist) mõõdetud ECT, mis oli suurenenud ligikaudu 3 korda üle normi ülempiiri, täheldatud ECT 103-sekundilise pikendamise 90. protsentiilile;
- kajastab aPTT suhtarv väärtusega rohkem kui 2 korda üle normi ülempiiri (aPTT pikendamine ligikaudu 80 sekundit), mõõdetuna minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist), vaatluste 90. protsentiili.

SVT ja KATE ravi ning taastekke ennetamine täiskasvanutel (SVT/KATE)

Patsientidel, kes said SVT ja KATE raviks 150 mg dabigatraaneteksilaaži kaks korda ööpäevas, oli dabigatraani minimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine, mõõdetuna 10...16 tundi pärast annuse manustamist, manustamiste vahelise perioodi lõpus (s.o 12 tundi pärast 150 mg dabigatraani öhtuse annuse manustamist), 59,7 ng/ml, vahemikus 38,6...94,5 ng/ml (25. kuni 75. protsentiili vahemikus). SVT ja KATE ravis dabigatraaneteksilaažiga 150 mg kaks korda ööpäevas:

- oli dabigatraani plasmakontsentratsioonide 90. protsentiil ligikaudu 146 ng/ml, mõõdetuna minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist);
- viitab minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist) mõõdetud ECT, mis oli suurenenud ligikaudu 2,3 korda võrreldes ravieelsega, täheldatud ECT 74-sekundilise pikendamise 90. protsentiilile;
- oli aPTT 90. protsentiil minimaalse kontsentratsiooni ajal (10...16 tundi pärast eelmise annuse manustamist) 62 sekundit, mis on 1,8 korda üle ravieelse.

Patsientide kohta, keda raviti retsidiveeruva SVT ja KATE ennetamiseks dabigatraaneteksilaaži annusega 150 mg kaks korda ööpäevas, farmakokineetilised andmed puuduvad.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Etniline päritolu

Kliiniliselt olulisi, etnilisest päritolust olenevaid erinevusi valgenahaliste, afroameeriklaste, ladinaameeriklaste, Jaapani või Hiina päritolu patsientide vahel ei täheldatud.

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud, NVAF-i ja vähemalt veel ühe riskifaktoriga patsientidel

Dabigatraaneteksilaaži efektiivsuse kliiniline tõestus on saadud uuringust RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy* / Pikaajalise antikoagulantravi randomiseeritud hindamine). See on mitmekeskuseline, mitmerahvuseline, randomiseeritud, paralleelrühmadega uuring, milles võrreldi kodade virvendusarütmia ja insuldi ning süsteemse emboolia mõõduka kuni suure riskiga patsientidel dabigatraaneteksilaaži kahte pimendatud annust (110 mg ja 150 mg kaks korda ööpäevas) varfariini avatud annustega. Uuringu esmane eesmärk oli välja selgitada, kas

dabigatraaneteksilaat on koondtulemusnäitaja (insuldi ja süsteemse emboolia esinemissageduse vähendamine) saavutamisel varfariinist mittehalvem. Samuti analüüsiti statistilist paremust.

Uuringusse RE-LY randomiseeriti kokku 18 113 patsienti, kelle keskmine vanus oli 71,5 aastat ja keskmine CHADS₂ skoor oli 2,1. Patsientide populatsioonis oli 64% mehi, 70% valgenahalisi ja 16% Aasia päritolu patsiente. Varfariinirühma randomiseeritud patsientidel jäi INR-i väärtus terapeutilisse vahemikku (INR 2...3) keskmiselt 64,4% ajast (*time in therapeutic range*, TTR) (TTR-i mediaan 67%).

RE-LY uuringust nähtus, et dabigatraaneteksilaadi annus 110 mg kaks korda ööpäevas on kodade virvendusarütmiaiga uuritavatel insuldi ja süsteemse emboolia preventtsioonis varfariinist mittehalvem ning vähendab koljusiseste verejooksude, kõikide verejooksude ja suurte verejooksude riski. Annus 150 mg kaks korda ööpäevas vähendab varfariiniga võrreldes märkimisväärselt isheemilise ja hemorraagilise insuldi, vaskulaarse surma, koljusiseste verejooksude ja üldist verejooksu riski. Suurte verejooksude esinemissagedus oli selle annuse puhul võrreldav varfariiniga. Varfariiniga võrreldes suurenes dabigatraaneteksilaadi annustega 110 mg kaks korda ööpäevas ja 150 mg kaks korda ööpäevas vähesel määral müokardiinfarktide arv (vastavalt riskitiheduste suhe 1,29; p = 0,0929 ja 1,27; p = 0,1240). INR-i täpsemal jälgimisel dabigatraaneteksilaadi kasulikkus võrreldes varfariiniga vähenes.

Tabelites 17...19 esitatakse täpsemalt olulised tulemused üldpopulatsioonis.

Tabel 17. Insuldi või süsteemse emboolia esmakordse esinemise (esmane tulemusnäitaja) analüüs RE-LY uuringuperioodil

	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Randomiseeritud uuritavaid	6015	6076	6022
Insult ja/või süsteemne emboolia			
Juhtude arv (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Paremuse p-väärtus	p = 0,2721	p = 0,0001	

% on episoodide esinemismäär aastas

Tabel 18. Isheemilise või hemorraagilise insuldi esmakordse esinemise analüüs RE-LY uuringuperioodil

	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Randomiseeritud uuritavaid	6015	6076	6022
Insult			
Juhtude arv (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-väärtus	0,3553	0,0001	
Süsteemne emboolia			
Juhtude arv (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-väärtus	0,3099	0,1582	
Isheemiline insult			
Juhtude arv (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-väärtus	0,3138	0,0351	
Hemorraagiline insult			
Juhtude arv (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-väärtus	0,0001	< 0,0001	

% on episoodide esinemismäär aastas

Tabel 19. Üldelulemuse ja kardiovaskulaarse elulemuse analüüs RE-LY uuringuperioodil

	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Randomiseeritud uuritavaid	6015	6076	6022
Üldsuremus			
Juhtude arv (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-väärtus	0,1308	0,0517	
Suremus vaskulaarsetel põhjustel			
Juhtude arv (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-väärtus	0,2081	0,0430	

% on episoodide esinemismäär aastas

Tabelites 20...21 esitatakse efektiivsuse ja ohutuse esmase tulemusnäitaja andmed olulistest patsientide alamrühmades.

Esmase tulemusnäitaja (insult ja süsteemne emboolia) osas ei selgunud ühtki alamrühma (st vanus, kehakaal, sugu, neerufunktsioon, etniline kuuluvus jms), kellel oleks varfariiniga võrreldes erinev riskide suhe.

Tabel 20. Riskitiheduste suhe ja 95% CI alamrühmade kaupa insuldi / süsteemse emboolia korral

Tulemusnäitaja	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas vs. varfariin	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas vs. varfariin
Vanus (aastat)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ ja < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ ja < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ ja < 80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Ohutuse esmase tulemusnäitaja (suured verejooksud) osas esines koostoime ravitoime ja vanuse vahel. Võrreldes varfariiniga suurenes vananedes dabigatraani suhteline veritsusrisk. Suhteline risk oli kõige suurem ≥ 75 aasta vanustel patsientidel. Trombolüütikumide ASH või klopidogreeli samaaegne kasutamine ligikaudu kahekordistab suurte verejooksude esinemissagedust nii dabigatraaneteksilaadi kui ka varfariini puhul. Puudus oluline koostoime ravitoimete ning neerufunktsiooni ja CHADS₂ skoori vahel.

Tabel 21. Riskitiheduste suhe ja 95% CI alamrühmade järgi suurte verejooksude korral

Tulemusnäitaja	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas vs. varfariin	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas vs. varfariin
Vanus (aastat)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ ja < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ ja < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ ja < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
ASH kasutamine	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Klopidogreeli kasutamine	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (pikaajaline mitmekeskuseline dabigatraanravi jätku-uuring kodade virvendusarütmiaiga patsientidel, kes lõpetasid RE-LY uuringu)

RE-LY jätku-uuring (RELY-ABLE) pakkus täiendavat ohutusteavet selle patsientide kohordi kohta, kes jätkasid dabigatraaneteksilaadi samasuguse annuse võtmist, nagu neile määrati RE-LY uuringus. Patsiendid olid RELY-ABLE uuringusse sobivad, kui nad ei olnud RE-LY uuringu viimase visiidi ajaks uuringuravimi manustamist alatiseks lõpetanud. Registreeritud patsiendid jätkasid dabigatraaneteksilaadi samasuguse topeltpäeva annuse võtmist, nagu neile oli randomiseeritud määratud RE-LY uuringus, kuni 43-kuulise jälgimisperioodi jooksul pärast RE-LY-d (keskmine RE-LY jälgimisperiood + RELY-ABLE, kokku 4,5 aastat). Uuringusse registreeriti 5897 patsienti, moodustades 49% patsientidest, kes määrati uuringus RE-LY esialgselt randomiseeritud dabigatraaneteksilaati saama, ja uuringusse RELY-ABLE sobivaid patsiente oli 86%. Uuringus RELY-ABLE täiendavalt 2,5 aastat kestnud ravi jooksul, maksimaalse ekspositsioonijaga üle 6 aasta (koguekspositsioon uuringutes RE-LY + RELY-ABLE), leidis kinnitust dabigatraaneteksilaadi pikaajaline ohutusprofiil mõlema uuringuannuse (110 mg 2 korda ööpäevas ja 150 mg kaks korda ööpäevas) puhul. Mingeid uusi ohutusleide ei täheldatud. Tulemusnäitajatena määratletud haigusjuhtude, sh suured verejooksud ja muud veritsusepisoodid, esinemissagedus oli kooskõlas uuringus RE-LY täheldatuga.

Andmed mittesekkuvatest uuringutest

Mittesekkuvas uuringus (GLORIA-AF, teine faas) koguti prospektiivselt ohutus- ja efektiivsusandmeid esmakordselt diagnoositud NVAF-iga patsientidelt, kes manustasid dabigatraaneteksilaati tavaelu tingimustes. Uuringusse kaasati 4859 dabigatraaneteksilaadiga ravitavat patsienti (55% raviti annusega 150 mg kaks korda ööpäevas, 43% raviti annusega 110 mg kaks korda ööpäevas, 2% raviti annusega 75 mg kaks korda ööpäevas). Patsientide järelkontroll kestis 2 aastat. Keskmised CHADS₂ ja HAS-BLED-i skoorid olid vastavalt 1,9 ja 1,2. Raviaegne järelkontroll kestis keskmiselt 18,3 kuud. Suuri verejookse esines 0,97 juhul 100 patsientaasta kohta. Eluohtlikke verejookse esines 0,46 juhul 100 patsientaasta kohta, koljusiseseid verejookse 0,17 juhul 100 patsientaasta kohta ja seedetrakti verejookse 0,60 juhul 100 patsientaasta kohta. Insulti esines 0,65 juhul 100 patsientaasta kohta.

Lisaks seostati mittesekkuvas uuringus [Graham, D. J. *et al.*, *Circulation*. 2015;131:157-164] rohkem kui 134 000 eakal NVAF-iga patsiendil USA-s (kokku üle 37 500 patsientaasta raviaegset järelkontrolli) dabigatraaneteksilaati (84% patsientidest raviti annusega 150 mg kaks korda ööpäevas, 16% patsientidest raviti annusega 75 mg kaks korda ööpäevas) isheemilise insuldi (riskitiheduste suhe 0,80; 95% usaldusvahemik [CI] 0,67...0,96), koljusiseste verejooksude (riskitiheduste suhe 0,34; CI 0,26...0,46) ja suremuse (riskitiheduste suhe 0,86; CI 0,77...0,96) riskide vähenemisega ning seedetrakti verejooksude (riskitiheduste suhe 1,28; CI 1,14...1,44) riski suurenemisega võrreldes varfariiniga. Suurte verejooksude korral erinevusi ei leitud (riskitiheduste suhe 0,97; CI 0,88...1,07).

Sellel näidustusel on need tavaelus tehtud vaatlustulemused kooskõlas dabigatraaneteksilaadi teadaoleva ohutus- ja efektiivsusprofiiliga uuringust RE-LY.

Patsiendid, kellele tehakse kodade virvendusarütmia raviks kateeterablatsiooni

Prospektiivses randomiseeritud avatud mitmekeskuselises, tsentraalselt määratletud tulemusnäitaja pimendatud hindamisega eksploratiivses uuringus (RE-CIRCUIT) osales 704 patsienti, kes said stabiilset antikoagulantravi. Uuringus võrreldi katkematut ravi dabigatraaneteksilaadiga annuses 150 mg kaks korda ööpäevas ja INR-i põhjal kohandatud katkematut ravi varfariiniga kateeterablatsiooni tegemisel paroksüsmaalse või püsiva kodade virvendusarütmia raviks. Uuringusse kaasatud 704 patsiendist tehti 317-le ablatsioon kodade virvendusarütmia raviks dabigatraaniga ravi katkestamata ja 318-le tehti ablatsioon kodade virvendusarütmia raviks varfariiniga ravi katkestamata. Kõigile patsientidele tehti enne kateeterablatsiooni transösofageaalne ultraheliuuring. Esmase tulemusnäitaja (määratletud suured verejooksud ISTH kriteeriumite kohaselt) saavutati 5 (1,6%) patsiendil dabigatraaneteksilaadi rühmas ja 22 (6,9%) patsiendil varfariini rühmas (riskierinevus -5,3%; 95% CI -8,4; -2,2; P = 0,0009). Dabigatraaneteksilaadi rühmas ei esinenud insuldi / süsteemse emboolia / TIA juhte (kokku) ja varfariini rühmas esines üks juht (TIA) ablatsiooni tegemisest kuni 8 nädala möödumiseni ablatsioonist. See eksploratiivne uuring näitas, et ablatsiooni korral seostati dabigatraaneteksilaadi suurte veritsuseepisoodide esinemissageduse olulise vähenemisega võrreldes INR-i põhjal kohandatud varfariiniga.

Patsiendid, kellele tehti perkutaanne koronaarinterventsioon (PKI) koos stentimisega

Prospektiivses randomiseeritud avatud, pimendatud tulemusnäitajaga uuringus (PROBE) (IIIb faas) osalenud 2725 mittevalvulaarse kodade virvendusarütmia patsiendil, kellele tehti stentimisega PKI (RE-DUAL PCI), hinnati kaksikrabi dabigatraaneteksilaadi (110 mg või 150 mg 2 korda ööpäevas) ja klopidooreeli või tikagrelooriga (P2Y12 antagonist) vs. kolmikrabi varfariini (kohandatud INR-i väärtusele 2,0...3,0) ja klopidooreeli või tikagreloori ning ASH-ga. Patsiendid randomiseeriti saama kaksikrabi dabigatraaneteksilaadiga (110 mg 2 korda ööpäevas), kaksikrabi dabigatraaneteksilaadiga (150 mg 2 korda ööpäevas) või kolmikrabi varfariiniga. Väljaspool Ameerika Ühendriike elavad eakad patsiendid (≥ 80 -aastased kõigis riikides, ≥ 70 -aastased Jaapanis) määrati juhuslikkuse alusel kas dabigatraaneteksilaadi 110 mg kaksikrabi rühma või varfariini kolmikrabi rühma. Esmase tulemusnäitaja oli suurte verejooksude (ISTH määratluse kohaselt) või kliiniliselt oluliste mittesuure veritsuseepisoodide kombineeritud tulemusnäitaja.

Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli 15,4% (151 patsienti) dabigatraaneteksilaadi 110 mg kaksikrabi rühmas võrreldes 26,9%-ga (264 patsienti) varfariini kolmikrabi rühmas (riskitiheduste suhe 0,52; 95% usaldusvahemik: 0,42; 0,63; P < 0,0001 mittehalvemuse korral ja P < 0,0001 paremuse korral), ning 20,2% (154 patsienti) dabigatraaneteksilaadi 150 mg kaksikrabi rühmas võrreldes 25,7%-ga (196 patsienti) vastavas varfariini kolmikrabi rühmas (riskitiheduste suhe 0,72; 95% usaldusvahemik: 0,58; 0,88; P < 0,0001 mittehalvemuse korral ja P = 0,002 paremuse korral). Kirjeldava analüüsi osana hinnati müokardiinfarktiga seotud trombolüüsi (*thrombolysis in myocardial infarction*, TIMI) suuri veritsuseepisoodide ning nende esinemissagedus mõlemas dabigatraaneteksilaadi kaksikrabi rühmas oli väiksem kui varfariini kolmikrabi rühmas: 14 juhtu (1,4%) dabigatraaneteksilaadi 110 mg kaksikrabi rühmas võrreldes 37 juhuga (3,8%) varfariini kolmikrabi rühmas (riskitiheduste suhe 0,37; 95% usaldusvahemik: 0,20; 0,68; P = 0,002) ning 16 juhtu (2,1%) dabigatraaneteksilaadi 150 mg kaksikrabi rühmas võrreldes 30 juhuga (3,9%) vastavas varfariini kolmikrabi rühmas (riskitiheduste suhe 0,51; 95% usaldusvahemik: 0,28; 0,93; P = 0,03). Koljusiseste verejooksude esinemissagedus mõlemas dabigatraaneteksilaadi kaksikrabi rühmas oli väiksem kui vastavas varfariini kolmikrabi rühmas: 3 juhtu (0,3%) dabigatraaneteksilaadi 110 mg kaksikrabi rühmas võrreldes 10 juhuga (1,0%) varfariini kolmikrabi rühmas (riskitiheduste suhe 0,30; 95% usaldusvahemik: 0,08; 1,07; P = 0,06), ning 1 juht (0,1%) dabigatraaneteksilaadi 150 mg kaksikrabi rühmas võrreldes 8 juhuga (1,0%) vastavas varfariini kolmikrabi rühmas (riskitiheduste suhe 0,12; 95% usaldusvahemik: 0,02; 0,98; P = 0,047). Surma, trombemboolseid tüsistusi (müokardiinfarkt, insult või süsteemne emboolia) või plaanivälisest revaskuleerimist hõlmava liittulemusnäitaja esinemissagedus mõlemas dabigatraaneteksilaadi kaksikrabi rühmas kokku oli mittehalvem kui

varfariini kolmikravi rühmas (vastavalt 13,7% vs. 13,4%; riskitiheduste suhe 1,04; 95% usaldusvahemik: 0,84; 1,29; P = 0,0047 mittehalvemuse korral). Kummagi dabigatraanetektsilaadi annuse kaksikravi rühmas ja varfariini kolmikravi rühmas ei täheldatud efektiivsuse tulemusnäitajate üksikkomponentide võrdluses statistiliselt olulisi erinevusi.

See uuring näitas, et kodade virvendusarütmiaaga patsientidel, kellele tehti stentimisega PKI, vähendas kaksikravi dabigatraanetektsilaadi ja P2Y12 antagonistiga oluliselt verejooksude riski võrreldes varfariini kolmikraviga; trombemboolsete tüsistuste liittulemusnäitaja võrdluses olid tulemused mittehalvemad.

SVT ja KATE ravi täiskasvanutel (SVT/KATE ravi)

Kahes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmadega replikatsiooniuuringus RE-COVER ja RE-COVER II uuriti efektiivsust ja ohutust. Neis uuringutes võrreldi dabigatraanetektsilaati (150 mg 2 korda ööpäevas) ja varfariini (INR-i eesmärkväärtus 2,0...3,0) ägeda SVT ja/või KATE-ga patsientidel. Nende uuringute esmane eesmärk oli kindlaks teha dabigatraanetektsilaadi mittehalvemus varfariinist esmase tulemusnäitaja (retsidiveeruv sümptomaatiline SVT ja/või KATE ja nendega seotud surmad kokku 6-kuulise raviperioodi jooksul) esinemissageduse vähendamisel.

Ühendatud uuringutesse RE-COVER ja RE-COVER II randomiseeriti kokku 5153 patsienti ja nende käigus raviti 5107 patsienti.

Ravi kestus dabigatraani fikseeritud annusega oli 174,0 päeva ilma hüübivuse jälgimiseta. Varfariinile randomiseeritud patsientidel oli mediaanaeg terapeutilises annusevahemikus (INR 2,0...3,0) 60,6%.

Uuringud näitasid, et ravi dabigatraanetektsilaadi annusega 150 mg kaks korda ööpäevas oli mittehalvem kui varfariinravi (mittehalvemuspiir uuringutes RE-COVER ja RE-COVER II: 3,6 riskierinevuse osas ja 2,75 riskitiheduste suhte osas).

Tabel 22. Esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate (VTE on SVT ja/või KATE koondnäitaja) analüüs kuni ravijärgse perioodi lõpuni ühendatud uuringutes RE-COVER ja RE-COVER II

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Ravitud patsiente	2553	2554
Retsidiveeruv sümptomaatiline VTE ja VTE-ga seotud surm	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% usaldusvahemik)	1,09 (0,77; 1,54)	
Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Retsidiveeruv sümptomaatiline VTE ja surmad mis tahes põhjusel	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95% usaldusvahemik	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Sümptomaatiline SVT	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% usaldusvahemik	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Sümptomaatiline KATE	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95% usaldusvahemik	0,70; 1,54	0,67; 1,49
VTE-ga seotud surmad	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95% usaldusvahemik	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Surmad mis tahes põhjusel	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% usaldusvahemik	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Retsidiveeruva SVT ja KATE ennetamine täiskasvanutel (SVT/KATE ennetamine)

Eelnevalt antikoagulantravi saanud patsientidel tehti kaks randomiseeritud paralleelrühmadega topeltpimedat uuringut. Varfariiniga kontrollitud uuringusse RE-MEDY registreeriti patsiendid, keda oli juba ravitud 3...12 kuu jooksul ning kes vajasis täiendavat antikoagulatiivset ravi, ning platseebokontrolliga uuringusse RE-SONATE registreeriti patsiendid, keda oli juba 6...18 kuu jooksul ravitud K-vitamiini inhibiitoritega.

Uuringu RE-MEDY eesmärk oli võrrelda suukaudse dabigatraaneteksilaadi (150 mg kaks korda ööpäevas) ja varfariini (INR-i eesmärkväärtus 2,0...3,0) ohutust ja efektiivsust retsidiveeruva sümptomaatilise SVT ja/või KATE pikaajalises ravis ja ennetamises. Kokku randomiseeriti 2866 patsienti ning raviti 2856 patsienti. Ravi dabigatraaneteksilaadiga kestis 6...36 kuud (mediaan 534,0 päeva). Varfariinile randomiseeritud patsientidel jäi INR-i väärtus terapeutilisse vahemikku (INR 2,0...3,0) mediaanselt 64,9% ajast.

Uuring RE-MEDY näitas, et ravi dabigatraaneteksilaadiga 150 mg kaks korda ööpäevas oli mittehalvem varfariinist (mittehalvumuspiir 2,85 riskitiheduste suhte ja 2,8 riskierinevuse osas).

Tabel 23. Uuringu RE-MEDY esmaste ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate (VTE on SVT ja/või KATE koondnäitaja) analüüs kuni ravijärgse perioodi lõpuni

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Ravitud patsiente	1430	1426
Retsidiveeruv sümptomaatiline VTE ja VTE-ga seotud surm	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Riskitiheduste suhe võrreldes varfariiniga (95% usaldusvahemik)	1,44 (0,78; 2,64)	
Mittehalvumuspiir	2,85	
Haigusjuhuga patsiente 18. kuul	22	17
Kumulatiivne risk 18. kuul (%)	1,7	1,4
Riskierinevus võrreldes varfariiniga (%)	0,4	
95% usaldusvahemik		
Mittehalvumuspiir	2,8	
Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Retsidiveeruv sümptomaatiline VTE ja surmad mis tahes põhjusel	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% usaldusvahemik	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Sümptomaatiline SVT	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95% usaldusvahemik	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Sümptomaatiline KATE	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95% usaldusvahemik	0,34; 1,28	0,11; 0,82
VTE-ga seotud surmad	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95% usaldusvahemik	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Surmad mis tahes põhjusel	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% usaldusvahemik	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Uuringu RE-SONATE eesmärk oli hinnata dabigatraaneteksilaadi paremust võrreldes platseeboga retsidiveeruva sümptomaatilise SVT ja/või KATE ennetamisel patsientidel, keda oli juba ravitud 6...18 kuud VKA-ga. Kavatsatud ravi oli 6 kuud dabigatraaneteksilaati annuses 150 mg kaks korda ööpäevas ilma jälgimisvajaduseta.

Uuring RE-SONATE näitas dabigatraaneteksilaadi paremust võrreldes platseeboga retsidiveeruva sümptomaatilise SVT/KATE, sh seletamatud surmad, ennetamisel. Sellega kaasnes riski vähenemine raviperioodil 5,6%-lt 0,4%-ni (riskitiheduste suhtel põhinevalt relatiivne riski vähenemine 92%) ($p < 0,0001$). Kõik esmase tulemusnäitaja teised ja tundlikkuse analüüsid ning kõik teised tulemusnäitajad näitasid dabigatraaneteksilaadi paremust platseeboga võrreldes.

Uuring hõlmas 12-kuulist vaatlevat järelkontrolliperioodi pärast ravi lõppu. Pärast uuringuravimi manustamise lõpetamist säilis toime kuni järelkontrolliperioodi lõpuni, mis näitas, et dabigatraaneteksilaadi algne ravitoime püsis. Taastekke efekti ei täheldatud. Järelkontrolliperioodi lõpul esines VTE juhte 6,9%-l dabigatraaneteksilaadiga ravitud patsientidest ja 10,7%-l platseebo rühma patsientidest (riskitiheduste suhe 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tabel 24. Uuringu RE-SONATE esmase ja teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate (VTE on SVT ja/või KATE koondnäitaja) analüüs kuni ravijärgse perioodi lõpuni

	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo
Ravitud patsiente	681	662
Retsidiveeruv sümptomaatiline VTE ja sellega seotud surmad	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Riskitiheduste suhe võrreldes platseeboga (95% usaldusvahemik)	0,08 (0,02; 0,25)	
Paremuse p-väärtus	< 0,0001	
Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Retsidiveeruv sümptomaatiline VTE ja surmad mis tahes põhjusel	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95% usaldusvahemik	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Sümptomaatiline SVT	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95% usaldusvahemik	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Sümptomaatiline KATE	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95% usaldusvahemik	0,00; 0,82	1,16; 3,52
VTE-ga seotud surmad	0 (0)	0 (0)
95% usaldusvahemik	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Seletamatud surmad	0 (0)	2 (0,3%)
95% usaldusvahemik	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Surmad mis tahes põhjusel	0 (0)	2 (0,3%)
95% usaldusvahemik	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Trombembolia preventiooni kliinilised uuringud südameklapi proteesiga patsientidel

II faasi uuringus uuriti dabigatraaneteksilaati ja varfariini kokku 252 patsiendil, kellele oli hiljuti (st selle haiglasoleku jooksul) tehtud mehaaniline südameklapi asendusoperatsioon, ja patsientidel, kellel oli mehaanilisest südameklapi asendusest möödunud rohkem kui kolm kuud. Dabigatraaneteksilaadi manustamisel täheldati rohkem trombembolia juhte (peamiselt insuldid ja sümptomaatilised/asümptomaatilised klapiproteesi tromboosid) ja veritsusepisooide kui varfariini manustamisel. Varasel postoperatiivsel perioodil ilmnas patsientidel suur verejooks peamiselt hemorraagilise perikardiefusioonina, eriti neil patsientidel, kes alustasid dabigatraaneteksilaadi manustamist varakult (st 3. päeval) pärast südameklapi asendusoperatsiooni (vt lõik 4.3).

Lapsed

Insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine täiskasvanud, NVAF-i ja vähemalt veel ühe riskifaktoriga patsientidel

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta insuldi ja süsteemse emboolia ennetamise näidustusel NVAF-iga patsientidel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

VTE ravi ja VTE taastekke ennetamine lastel

Uuringu DIVERSITY tegemise eesmärk oli näidata dabigatraaneteksilaadi kasutamise ohutust ja efektiivsust võrreldes VTE tavaraviga lastel vanuses sünnist kuni alla 18 eluaastani. Tegemist oli avatud randomiseeritud, paralleelrühmadega mittehalevuse uuringuga. Uuringusse kaasatud patsiendid randomiseeriti 2 : 1 skeemi kohaselt saama kas vanusekohast ravimvormi (kapslid, kaetud graanulid või suukaudne lahus) või dabigatraaneteksilaati (vanuse ja kehakaalu järgi kohandatud annused) või tavaravi, mis koosnes madalmolekulaarsetest hepariinidest (LMWH) või K-vitamiini antagonistidest (VKA) või fondaparinuksist (üks 12-aastane patsient). Esmane tulemusnäitaja oli kombineeritud tulemusnäitaja patsientidest, kellel esines täielik trombi lahustumine, kes vabanesid VTE retsidiividest ning kelle puhul ei esinenud VTE-st põhjustatud surmi. Välistuskriteeriumid olid muu hulgas aktiivne meningiit, entsefaliit ja intrakraniaalne abstsess.

Kokku randomiseeriti 267 patsienti. Nendest 176 patsienti raviti dabigatraaneteksilaadiga ja 90 patsienti said tavaravi (ühte randomiseeritud patsienti ei ravitud). 168 patsienti olid vanuses 12...< 18 aastat, 64 patsienti olid vanuses 2...< 12 aastat ja 35 patsienti olid nooremad kui 2 aastat. Kombineeritud esmase tulemusnäitaja kriteeriumitele (täielik trombi lahustumine, vabanemine VTE retsidiividest ja VTE-st põhjustatud surmade puudumine) vastasid 267 randomiseeritud patsiendist 81 patsienti (45,8%) dabigatraaneteksilaadi rühmas ja 38 patsienti (42,2%) tavaravi rühmas. Vastav määrade erinevus näitas dabigatraaneteksilaadi mittehalevust võrreldes tavaraviga. Üldiselt täheldati ühtlasi tulemusi kõigis alarühmades: ravitoime ei erinenud oluliselt vanuse, soo, piirkonna ja teatud riskitegurite järgi moodustatud alarühmades. Kolmes eri vanuserühmas olid dabigatraaneteksilaadi ja tavaravi rühmades esmase tulemusnäitaja kriteeriumid täitnud patsientide osakaalud vastavalt 13/22 (59,1%) ning 7/13 (53,8%) patsientide puhul vanuses sünnist kuni < 2 aastat, 21/43 (48,8%) ja 12/21 (57,1%) patsientide puhul vanuses 2...< 12 aastat ning 47/112 (42,0%) ja 19/56 (33,9%) patsientide puhul vanuses 12...< 18 aastat.

Määratletud suurtest verejooksudest teatati dabigatraaneteksilaadi rühmas 4 patsiendil (2,3%) ja tavaravi rühmas 2 patsiendil (2,2%). Esimese suure verejooksu tekkeni kulunud aeg ei erinenud statistiliselt oluliselt. Määratletud verejooks esines 38 patsiendil (21,6%) dabigatraaneteksilaadi rühmas ja 22 patsiendil (24,4%) tavaravi rühmast esines; enamik neist kategoriseeriti väikeste verejooksudena. Määratletud suurte verejooksude (*major bleeding event*, MBE) või kliiniliselt oluliste mittersuurte (*clinically relevant non-major*, CRNM) verejooksude (mis toimusid ravi ajal) kombineeritud tulemusnäitajast teatati dabigatraaneteksilaadi rühmas 6 patsiendil (3,4%) ja tavaravi rühmas 3 patsiendil (3,3%).

Avatud, ühe ravirühmaga, prospektiivne mitmekeskuseline III faasi ohutuse kohortuuring (1160.108) tehti dabigatraaneteksilaadi ohutuse hindamiseks VTE taastekke ennetamiseks lastel vanuses sünnist kuni 18 aastani. Uuringusse lubati kaasata patsiente, kes vajasisid kliinilise riskiteguri tõttu täiendavat antikoagulantravi pärast kinnitatud VTE korral esialgse ravi lõpetamist (vähemalt 3 kuud) või pärast osalemise lõpetamist DIVERSITY uuringus. Sobivatele patsientidele manustati vanuse ja kehakaalu järgi kohandatud dabigatraaneteksilaadi vanusekohase ravimvormi (kapslid, kaetud graanulid või suukaudne lahus) annused, kuni kliiniline riskitegur taandus või kuni 12 kuud. Uuringu esmased tulemusnäitajad olid VTE retsidiveerumine, suured ja väikesed veritsused ning suremus (üldine ja tromboosi- või trombemboolia juhtudega seotud) 6. ja 12. kuul. Tulemusnäitajatena määratletud juhud defineeris sõltumatu pimendatud hindamiskomisjon.

Uuringusse kaasati kokku 214 patsienti, neist 162 patsienti kuulusid vanuserühma 1 (vanuses 12. kuni alla 18. aastat), 43 patsienti vanuserühma 2 (vanuses 2. kuni alla 12. aastat) ja 9 patsienti vanuserühma 3 (sünnist kuni alla 2. aastat). Ravi ajal tekkis 3 patsiendil (1,4%) määratlusele vastav retsidiveeruv VTE esimese 12 kuu jooksul pärast ravi algust. Määratlusele vastavatest ravieagsetest verejooksudest teatati esimese 12 kuu jooksul 48 patsiendil (22,5%). Enamik veritsustest olid väikesed. 3 patsiendil (1,4%) tekkis määratlusele vastav suur veritsus esimese 12 kuu jooksul.

3 patsiendil (1,4%) teatati määratlusele vastavast kliiniliselt olulisest mittersuurest veritsusest esimese 12 kuu jooksul. Ravi ajal ei esinenud ühtegi surma. Ravi ajal tekkis 3 patsiendil (1,4%) esimese 12 kuu jooksul posttrombootiline sündroom (PTS) või nende PTS halvenes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist muundatakse dabigatraaneteksilat kiiresti ja täielikult dabigatraaniks, mis on plasmas leiduv aktiivne vorm. Eelravimi dabigatraaneteksiladi lõhustamine esteraaskatalüüsitud hüdrolüüsi abil aktiivseks ühendiks dabigatraaniks on peamine metaboolne reaktsioon. Pärast dabigatraaneteksiladi suukaudset manustamist oli dabigatraani absoluutne biosaadavus ligikaudu 6,5%. Pärast dabigatraaneteksiladi Dabigatraaneteksilat suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele iseloomustas dabigatraani farmakokineetilist profiili plasmas kiire kontsentratsiooni suurenemine plasmas, C_{max} saavutati 0,5...2,0 tunni jooksul pärast manustamist.

Imendumine

Uuring, milles hinnati dabigatraaneteksiladi postoperatiivset imendumist 1...3 tundi pärast operatsiooni, näitas suhteliselt aeglast imendumist võrreldes imendumisega tervetel vabatahtlikel ning sujuvat plasmakontsentratsiooni ja aja profiili ilma suurte maksimaalsete plasmakontsentratsioonideta. Maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas saavutatakse postoperatiivsel perioodil 6 tundi pärast manustamist, mis on tingitud soodustavatest teguritest nagu anesteesia, seedetrakti parees ja kirurgilised toimed, olenemata suukaudsest ravimvormist. Ühes edasises uuringus näidati, et aeglane ja edasilükkunud imendumine esineb tavaliselt ainult operatsiooni päeval. Järgnevatel päevadel on dabigatraani imendumine kiire ning maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas saavutatakse 2 tundi pärast ravimi manustamist.

Toit ei mõjusta dabigatraaneteksiladi biosaadavust, kuid lükkab maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja 2 tunni võrra edasi.

C_{max} ja AUC olid annusega proportsionaalsed.

Kui pilleid võetakse ilma hüdroksüpropüülmetüülselluloosist (*hydroxypropylmethylcellulose*, HPMC) kapslikestata, võib suukaudne biosaadavus suureneeda pärast ühekordse annuse manustamist 75% võrra ja püsikontsentratsiooni puhul 37% võrra võrreldes kapsli ravimvormiga. Seega tuleb dabigatraaneteksiladi biosaadavuse soovimatu suurenemise vältimiseks säilitada kliinilises kasutamises alati HPMC kapslite terviklikkus (vt lõik 4.2).

Jaotumine

On täheldatud dabigatraani vähest (34...35%), kontsentratsioonist sõltumatut seondumist inimese plasmavalkudega. Dabigatraani jaotusruumala 60...70 l ületab kogu kehavedeliku mahu, mis näitab dabigatraani mõõdukat jaotumist kudedes.

Biotransformatsioon

Dabigatraani metabolismi ja eritumist uuriti tervetel meessoost uuritavatel pärast radioaktiivselt märgistatud dabigatraani ühekordset intravenoosse annuse manustamist. Pärast intravenoosse annuse manustamist eritus dabigatraanist tulenev radioaktiivsus eeskätt uriiniga (85%). Eritumine väljaheitete moodustas 6% manustatud annusest. Kogu radioaktiivsusest eritus 88...94% manustatud annusest 168 tunni jooksul pärast manustamist.

Dabigatraan konjugeerub, moodustades farmakoloogilise toimega atsüülglükuroniide. Positsioonilisi isomeere on neli – 1-O-, 2-O-, 3-O- ja 4-O-atsüülglükuroniid –, millest igaüks moodustab plasmas vähem kui 10% kogu dabigatraanist. Muude metaboliitide jälgi on avastatud ainult ülimalt tundlike analüütiliste meetodite abil. Dabigatraan eritub eeskätt muutumatul kujul uriiniga kiirusega ligikaudu 100 ml/min, olenevalt glomerulaarfiltratsiooni kiirusest.

Eritumine

Tervetel eakatel uuritavatel ilmnes dabigatraani plasmakontsentratsioonide bieksponeentsiaalne vähenemine keskmise lõpliku poolväärtusajaga 11 tundi. Pärast mitme annuse manustamist oli lõplik

poolväärtusaeg ligikaudu 12...14 tundi. Poolväärtusaeg oli annusest sõltumatu. Poolväärtusaeg pikeneb neerufunktsiooni kahjustuse korral, nagu näidatud tabelis 25.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

I faasi uuringutes oli dabigatraani ekspositsioon (AUC) pärast dabigatraaneteksilaa di suukaudset manustamist mõõduka neerupuudulikkusega (CrCl vahemikus 30...50 ml/min) täiskasvanud vabatahtlikel ligikaudu 2,7 korda suurem kui neerupuudulikkuseta inimestel.

Vähesel arvul raske neerupuudulikkusega (CrCl 10...30 ml/min) täiskasvanud vabatahtlikel oli dabigatraani ekspositsioon (AUC) ligikaudu 6 korda suurem ja poolväärtusaeg ligikaudu 2 korda pikem, kui täheldati neerupuudulikkuseta inimeste populatsioonis (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Tabel 25. Kogu dabigatraani poolväärtusaeg tervetel ja neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel

Glomerulaarfiltratsiooni kiirus (CrCL) [ml/min]	Geomeetriline keskmine (gCV%; vahemik) poolväärtusaeg [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)

Lisaks hinnati dabigatraani ekspositsiooni (minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni juures) prospektiivses avatud randomiseeritud farmakokineetika uuringus NVAF-i ja raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens [CrCl] 15...30 ml/min) patsientidel, kes said 75 mg dabigatraaneteksilaa di kaks korda ööpäevas.

Selle raviskeemi tulemusel oli vahetult enne järgmise annuse manustamist mõõdetud minimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine 155 ng/ml (gCV 76,9%) ning kahe tunni möödumisel viimase annuse manustamisest mõõdetud maksimaalse kontsentratsiooni geomeetriline keskmine 202 ng/ml (gCV 70,6%).

Seitsmel lõppstaadiumis neeruhaigusega (LSNH), kuid ilma kodade virvendusarütmia ta täiskasvanud patsiendil uuriti dabigatraani kliirensit hemodialüüsi abil. Dialüüs tehti dialüsaadi voolukiirusega 700 ml/min nelja tunni kestel ja vere voolukiirusega kas 200 ml/min või 350...390 ml/min. Selle tulemuseks oli dabigatraani kontsentratsiooni vastavalt 50...60%-line vähenemine. Dialüüsi abil eemaldatud ravimpreparaadi kogus on proportsionaalne vere voolukiirusega kuni voolukiiruseni 300 ml/min. Koos dabigatraani plasmakontsentratsiooni vähenemisega vähenes ka selle antikoagulaatiivne toime ning protseduur ei mõjutanud FK/FD suhet.

CrCL-i mediaanväärtus uuringus RE-LY oli 68,4 ml/min. Peaaegu pooltel (45,8%) uuringu RE-LY patsientidest oli CrCL > 50...< 80 ml/min. Mõõduka neerukahjustusega (CrCL vahemikus 30...50 ml/min) patsientidel oli dabigatraani manustamiseelne kontsentratsioon plasmas keskmiselt 2,29 korda ja manustamisjärgne kontsentratsioon 1,81 korda suurem võrreldes neerukahjustuseta patsientidega (CrCL ≥ 80 ml/min).

CrCL-i mediaanväärtus uuringus RE-COVER oli 100,4 ml/min. Kerge neerukahjustus (CrCL > 50...< 80 ml/min) esines 21,7%-l patsientidest ning mõõdukas neerukahjustus (CrCL vahemikus 30...50 ml/min) 4,5%-l patsientidest. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel olid dabigatraani manustamiseelsed plasma püsikontsentratsioonid keskmiselt vastavalt 1,8 ja 3,6 korda suuremad kui patsientidel, kelle CrCL oli > 80 ml/min. Sarnased CrCL-i väärtused leiti uuringus RE-COVER II.

CrCL-i mediaanväärtused olid uuringutes RE-MEDY ja RE-SONATE vastavalt 99,0 ml/min ja 99,7 ml/min. Uuringutes RE-MEDY ja RE-SONATE oli CrCL vastavalt 22,9% ja 22,5% patsientidest > 50...< 80 ml/min ning 4,1%-l ja 4,8%-l patsientidest vahemikus 30...50 ml/min.

Eakad patsiendid

Eakate uuritavatega tehtud spetsiifilised farmakokineetika I faasi uuringud näitasid AUC 40...60% suurenemist ja rohkem kui 25% C_{max} -i suurenemist võrreldes noorte uuritavatega.

RE-LY uuringus sai kinnitust, et vanus mõjutab dabigatraani ekspositsiooni: minimaalne kontsentratsioon oli \geq 75-aastastel uuritavatel ligikaudu 31% suurem ja minimaalne kontsentratsioon oli < 65-aastastel uuritavatel ligikaudu 22% väiksem võrreldes 65...75-aastaste uuritavatega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Mõõduka maksapuudulikkusega (Childi-Pugh' B) 12 täiskasvanud uuritaval ei täheldatud dabigatraani ekspositsiooni osas mingit muutust võrreldes 12 kontrollisikuga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kehakaal

Dabigatraani minimaalsed kontsentratsioonid olid üle 100 kg kaaluvatel täiskasvanud patsientidel ligikaudu 20% väiksemad kui 50...100 kg kaaluvatel patsientidel. Enamikul (80,8%) uuritavatest jäi kehakaal vahemikku \geq 50 kg...< 100 kg ning selget erinevust ei tuvastatud (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Alla 50 kg kaaluvate täiskasvanud patsientide kohta on kliinilised andmed piiratud.

Sugu

Kodade virvendusarütmia korral olid naispatsientidel minimaalne ja manustamisjärgne kontsentratsioon keskmiselt 30% suuremad. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Etniline päritolu

Dabigatraani farmakokineetika ja -dünaamika osas ei täheldatud kliiniliselt olulisi, etnilisest päritolust olenevaid erinevusi valgenahaliste, afroameeriklaste, ladinaameeriklaste, Jaapani või Hiina päritolu patsientide vahel.

Lapsed

Dabigatraaneteksiladi suukaudsel manustamisel uuringuplaanis määratletud annuse määramise algoritmi kohaselt saavutati ekspositsioonivahemik, mida täheldati SVT-ga/KATE-ga täiskasvanutel. Uuringute DIVERSITY ja 1160.108 farmakokineetika andmete koondanalüüsi põhjal olid 0...< 2-aastastel, 2...< 12-aastastel ning 12...< 18-aastastel VTE-ga lastel täheldatud minimaalsete ekspositsioonide geomeetrilised keskmised vastavalt 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml ning 99,1 ng/ml.

Farmakokineetilised koostoimed

In vitro koostoimeuuringud ei näidanud mingit tsütokroom P450 peamiste isoen süümide inhibeerimist ega indutseerimist. Seda on kinnitanud *in vivo* uuringud tervetel vabatahtlikel, kellel ei ilmnenu mingeid koostoimeid selle ravimi ja järgmiste toimeainete vahel: atorvastatiin (CYP3A4), digoksiin (P-gp transpordi koostoime) ja diklofenak (CYP2C9).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud toimed olid tingitud dabigatraani liialdatud farmakodünaamilisest toimest.

Täheldati toimet emasloomade fertiilsusele, mis avaldus implantatsioonide vähenemiste ja implantatsioonieelse tiinuse katkemise sagenemisena 70 mg/kg annuste (5 korda suurem plasmakontsentratsioon kui patsientidel) manustamisel. Rottidel ja küülikutel täheldati loote kehakaalu ja eluvõimelisuse vähenemist koos embrüonaalsete hälvete sagenemisega emasloomale toksiliste

annuste (5...10 korda suurem plasmakontsentratsioon kui patsientidel) manustamisel. Pre- ja postnataalses uuringus täheldati lootesuremuse suurenemist emasloomale toksiliste annuste (annus, mis vastas 4 korda suuremale plasmakontsentratsioonile, kui oli patsientidel täheldatud) manustamisel.

Han Wistari rottidega tehtud juveniilse toksilisuse uuringus seostati suuremat verejooksudega, mis esinesid sarnaste ekspositsioonide korral, mille puhul täheldati verejookse täiskasvanud loomadel. Nii täiskasvanud kui ka noorrottidel peetakse suuremat seotuks dabigatraani liialdatud farmakoloogilise toimega seoses mehaanilise jõu kasutamisega manustamisel ja käsitsemisel. Juveniilse toksilisuse uuringu andmed ei näidanud tundlikkuse suurenemist toksilisusele ega noorloomadele spetsiifilist toksilisust.

Rottide ja hiirte kogu eluaja kestnud toksikoloogiakatsetes ei leitud mingeid tõendeid dabigatraani tumorigeense potentsiaali kohta maksimaalsete annuste kuni 200 mg/kg manustamisel.

Dabigatraaneteksilatmesilaadi aktiivne komponent dabigatraan püsib keskkonnas pikka aega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Viinhape

Hüdroksüpropüülselluloos

Talk

Hüpromelloos

Kapsli kest

Indigokarmiin (E132)

Kaaliumkloriid

Karrageen

Titaandioksiid (E171)

Hüpromelloos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Blister:

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister

OPA-Alu-PVC/Alu blister, mis sisaldab 30, 60 või 180 kõvakapslit.

OPA-Alu-PVC/Alu perforeeritud üksikdoosi blisterpakendid, mis sisaldavad 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 või 180 x 1 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või ravimijäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1769/016
EU/1/23/1769/017
EU/1/23/1769/018
EU/1/23/1769/019
EU/1/23/1769/020
EU/1/23/1769/021
EU/1/23/1769/022
EU/1/23/1769/023

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 19 veebruar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**

Partii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

LABORATORIOS LICONSA.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
HISPAANIA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja koostab iga näidustuse jaoks koolitusmaterjalid, mis on mõeldud kõigile arstidele, kes hakkavad Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't ordineerima/kasutama. Koolitusmaterjalide eesmärk on suurendada teadlikkust Dabigatraaneteksilaat Leon Farma raviga kaasnevast võimalikust veritsusriskist ning anda suunised selle riskiga toimetulekuks.

Müügiloa hoidja peab enne koolitusmaterjalide levitamist kooskõlastama õppematerjali sisu ja formaadi ning kommunikatsiooniplaani riiklikult pädeva asutusega. Koolitusmaterjalid kõigi näidustuste kohta peavad olema liikmesriigis kättesaadavad enne turuletulekut.

Arsti koolitusmaterjalid peavad hõlmama järgmist.

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Ordineerimisjuhendid
- Patsiendi ohutuskaardid
- Dabigatraaneteksilaat Leon Farma suukaudse lahuse pulbri ja lahusti kohustuslik koolitusvideo
- Vajaduspõhine tehniline abi telefoni teel Dabigatraaneteksilaat Leon Farma suukaudse lahuse pulbri ja lahusti kasutamise kohta

Annustamisjuhend peab sisaldama järgmisi olulisi ohutussõnumeid.

- Andmed võimaliku suurema veritsusriskiga patsiendirühmade kohta
- Teave ravimpreparaatide kohta, mis on vastunäidustatud või mida tuleb kasutada ettevaatusega seoses veritsusriski suurenemise ja/või dabigatraani ekspositsiooni suurenemisega.
- Vastunäidustus südameklapi proteesiga patsientidele, kes vajavad ravi antikoagulandiga
- Annustamistabelid muude ravimvormide kohta (ainult VTE-ga laste puhul)
- Soovitus neerufunktsiooni mõõtmiseks
- Soovitused riskirühmades annuse vähendamiseks (ainult täiskasvanute näidustuste puhul)
- Üleannustamise ravi
- Koagulatsioonianalüüside kasutamine ja nende tulemuste tõlgendamine
- Kõigile patsientidele/hooldajatele tuleb anda patsiendi ohutuskaart ning järgmine teave:
 - Verejooksu sümptomid ja millal pöörduda meditsiinitöötaja poole
 - Ravisoostumuse tähtsus
 - Vajadus kanda patsiendi ohutuskaarti alati endaga kaasas
 - Vajadus teatada meditsiinitöötajatele kõigist ravimitest, mida patsient parajasti kasutab
 - Vajadus teatada meditsiinitöötajatele, et patsient võtab Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't, kui ees seisab kirurgiline operatsioon või invasiivne protseduur
- Dabigatraaneteksilaat Leon Farma manustamise juhised
- Soovitus, et nende laste vanemaid/hooldajaid, kes manustavad Dabigatraaneteksilaat Leon Farma suukaudse lahuse pulbrit ja lahustit, nõustatakse suukaudse lahuse manustamiskõlblikuks muutmises ja manustamises

Müügiloa hoidja peab lisama igasse ravimpreparaadi pakendisse patsiendi ohutuskaardi, mille tekst on esitatud III lisas.

Digitaalne koolitusvideo suukaudse lahuse manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise kohta peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid.

- Suukaudse lahuse manustamiskõlblikuks muutmine
- Ettevalmistatud suukaudse lahuse manustamine ja vahendite õige kasutamine
- Ettevalmistatud suukaudse lahuse säilitamine ja hävitamine

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARTONG (BLISTRID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 75 mg kõvakapslid

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 110 mg kõvakapslid

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 150 mg kõvakapslid
dabigatraaneteksilaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 75 mg dabigatraanieteksilaati (mesilaadina).

Üks kõvakapsel sisaldab 110 mg dabigatraanieteksilaati (mesilaadina).

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg dabigatraanieteksilaati (mesilaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

10 kõvakapslit

30 kõvakapslit

60 kõvakapslit

180 kõvakapslit

10 x 1 kõvakapslit

30 x 1 kõvakapslit

60 x 1 kõvakapslit

100 x 1 kõvakapslit

180 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelata alla tervelt, kapslit mitte närida ega purustada.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Patsiendi hoiatuskaart sees.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida lastele kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA OMANIKU NIMI JA AADRESS**

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)75 mg kõvakapslid

EU/1/23/1769/001 10 kapslit
EU/1/23/1769/002 10 x 1 kapsel (üksikannus)
EU/1/23/1769/003 30 kapslit
EU/1/23/1769/004 30 x 1 kapsel (üksikannus)
EU/1/23/1769/005 60 kapslit
EU/1/23/1769/006 60 x 1 kapsel (üksikannus)

110 mg kõvakapslid

EU/1/23/1769/007 10 kapslit.
EU/1/23/1769/008 10 x 1 kapsel (üksikannus)
EU/1/23/1769/009 30 kapslit.
EU/1/23/1769/010 30 x 1 kapsel (üksikannus)
EU/1/23/1769/011 60 kapslit
EU/1/23/1769/012 60 x 1 kapsel (üksikannus)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 kapsel (üksikannus)
EU/1/23/1769/014 180 kapslit.
EU/1/23/1769/015 180 x 1 kapsel (üksikannus)

150 mg kõvakapslid

EU/1/23/1769/016 10 x 1 kapsel (üksikannus)
EU/1/23/1769/017 30 kapslit.
EU/1/23/1769/018 30 x 1 kapsel (üksikannus)
EU/1/23/1769/019 60 kapslit

EU/1/23/1769/020 60 x 1 kapsel (üksikannus)
EU/1/23/1769/021 100 x 1 kapsel (üksikannus)
EU/1/23/1769/022 180 kapslit.
EU/1/23/1769/023 180 x 1 kapsel (üksikannus)

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 75 mg

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 110 mg

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

2D vöötкод, mis sisaldab unikaalset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 75 mg kõvakapslid

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 110 mg kõvakapslid

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 150 mg kõvakapslid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, Hispaania

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 75 mg kõvakapslid dabigatraaneteksilaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist
3. Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ja milleks seda kasutatakse

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma sisaldab toimeainet dabigatraaneteksilaat ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antikoagulantideks. See toimib, blokeerides organismis oleva aine, mis on seotud verehüüvete moodustumisega.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kasutatakse täiskasvanutel:

- vältida verehüüvete teket veenides pärast põlve- või puusaproteeside operatsiooni.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kasutatakse lastel:

- verehüüvete raviks ja verehüüvete taastekke vältimiseks.

2. Mida on vaja teada enne Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't ei tohi võtta:

- kui olete dabigatraaneteksilaadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt vähenenud;
- kui teil on parajasti verejooks;
- kui te põete mõne elundi haigust, mis suurendab raske verejooksu ohtu (nt maohaavand, peaju vigastus või verejooks, hiljutine peaju- või silmaoperatsioon);
- kui teil on suurenenud veritsusohu. See võib olla kaasasündinud, teadmata põhjusel või teistest ravimitest põhjustatud;
- kui te võtate vere hüübimist ärahoidvaid ravimeid (nt varfariin, rivaroksabaan, apiksabaan või hepariin), välja arvatud juhul, kui teil muudetakse vere hüübimist tõkestavat ravi; kui teile on paigaldatud veeni või arteri püsikateeter ning teile manustatakse kateetri avatuna hoidmiseks selle kaudu hepariini või kui teie südame löögisagedust normaliseeritakse kodade virvendusarütmia raviks tehtava kateeterablatsiooniga;
- kui teil on oluliselt vähenenud maksafunktsioon või maksahaigus, mis võib põhjustada surma;
- kui te võtate seennakkuste raviks suukaudselt manustatavat ravimit ketokonasooli või itrakonasooli;
- kui te võtate suukaudselt manustatavat ravimit tsüklosporiini, mida kasutatakse pärast siirdamist elundi äratõuke vältimiseks;

- kui te võtate dronedarooni, ravimit, mida kasutatakse südame rütmihäirete ravimiseks;
- kui te võtate C-hepatiidi ravimiseks kasutatavat viirusevastast glekapreviiri/pibrentasviiri kombinatsioonravimit;
- kui teile on paigaldatud südameklapi protees, mis nõuab alalist vere vedeldamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist pidage nõu oma arstiga. Kui teil tekivad selle ravimiga ravi ajal sümptomid või peate minema operatsioonile, võib teil samuti olla vaja arstiga nõu pidada.

Teatage oma arstile, kui teil esineb või on esinenud mingeid tervisehäireid või haigusi, eriti mõni järgnevas loetelus esitatutest:

- kui teil on suurenenud veritsusohu, nt:
 - kui teil on hiljuti olnud verejooks;
 - kui teile on tehtud viimase kuu jooksul kirurgiline koe eemaldamine (biopsia);
 - kui teil on olnud raske vigastus (nt luumurd, peatrauma või mõni muu kirurgilist ravi vajanud vigastus);
 - kui teil on söögitoru või mao põletik;
 - kui teil on probleeme maohappe tagasivooluga söögitorusse;
 - kui te kasutate ravimeid, mis võivad suurendada veritsusohu. Vt allpool lõik „Muud ravimid ja Dabigatraaneteksilaat Leon Farma“;
 - kui te võtate põletikuvastaseid ravimeid nagu diklofenak, ibuprofeen, piroksikaam;
 - kui te põete südamesisekestapõletikku (bakteriaalne endokardiit);
 - kui te teate, et teil on neerufunktsioon vähenenud või on vedelikupuudus (selle sümptomid on muu hulgas janu tunne ja kui urineerimisel on uriini kogus vähenenud ja see on värvuselt tume (kontsentreeritud) / vahutab);
 - kui te olete vanem kui 75-aastane;
 - kui olete täiskasvanud patsient ja teie kehakaal on 50 kg või vähem;
 - ainult kui kasutatakse lastel: kui lapsel on nakkus aju ümbruses või ajus;
- kui teil on olnud südameinfarkt või kui teil on diagnoositud mõni seisund, mis suurendab südameinfarkti tekkeohtu;
- kui te põete maksahaigust, mida seostatakse muutustega vereanalüüsides. Sellisel juhul ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga tuleb olla eriti ettevaatlik

- kui te peate minema operatsioonile.
Sellisel juhul tuleb Dabigatraaneteksilaat Leon Farma manustamine ajutiselt katkestada, kuna operatsiooni ajal ja lühiaegselt selle järel on veritsusohu suurenenud. Väga oluline on võtta Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't enne ja pärast operatsiooni täpselt nendel aegadel, nagu arst on teile selgitanud.
- kui operatsioonil kasutatakse kateetrit või tehakse süste lülisambasse (nt epiduraal- või spinaalanesteesiaks või valu vähendamiseks).
 - Väga oluline on võtta Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't enne ja pärast operatsiooni täpselt nendel aegadel, nagu arst on teile selgitanud.
 - Teatage kohe oma arstile, kui teie jalad on pärast anesteesiat tuimad või nõrgad või teil tekib probleeme soolestiku või põiega, sest vajate kohest abi.
- kui te kukute või vigastate ennast, eriti kui lööte pea ära. Pöörduge otsekohe arsti poole. Võite vajada arstlikku läbivaatust, kuna teil võib olla veritsusohu suurenenud.
- kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi haigus, mis suurendab trombidete tekkeriski). Teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas teie ravi on vaja muuta.

Muud ravimid ja Dabigatraaneteksilaat Leon Farma

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. **Kui võtate üht allpool loetletud ravimitest, peate sellest enne**

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist kindlasti teatama oma arstile:

- vere hüübivust vähendavad ravimid (nt varfariin, fenprokumoon, atsenokumarool, hepariin, klopidooreel, prasugreel, tikagreloor, rivaroksabaan, atsetüülsalitsüülhape);
- seennakkuste ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool), välja arvatud juhul, kui neid kantakse ainult nahale;
- südame rütmihäirete ravimid (nt amiodaroon, dronedaroon, kinidiin, verapamiil).
Kui te võtate amiodarooni, kinidiini või verapamiili sisaldavaid ravimeid, võib arst teil paluda kasutada Dabigatraaneteksilaat Leon Farma vähendatud annust olenevalt haigusseisundist, milleks see on teile määratud. Vt ka lõik 3;
- elundi siirdamise järel elundi äratõuke vältimiseks kasutatavad ravimid (nt takroliimus, tsüklosporiin);
- C-hepatiidi ravimiseks kasutatav viirusevastane glekapreviiri/pibrentasviiri kombinatsioonravim;
- põletikuvastased ja valuvaigistavad ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape, ibuprofeen, diklofenak);
- naistepuna ürt – taimne ravim depressiooni vastu;
- depressioonivastased ravimid, mida nimetatakse selektiivseteks serotoniini tagasihaarde inhibiitoriteks või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoriteks;
- rifampitsiin või klaritromütsiin (kaks antibiootikumi);
- viirusevastased AIDS-i ravimid (nt ritonaviir);
- teatud langetõve ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin).

Rasedus ja imetamine

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma toime rasedusele ja lootele on teadmata. Raseduse ajal ei tohi te seda ravimit võtta, välja arvatud juhul, kui arst otsustab, et see on teile ohutu. Kui te olete fertiilses eas naine, peate ravi ajal Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga rasestumist vältima.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmise ajal ei tohi imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'l ei ole teadaolevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võtta

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kapsleid võib kasutada täiskasvanutel ning 8-aastastel ja vanematel lastel, kes on võimelised alla neelama kapsleid tervena. Alla 8-aastastele lastele on olemas muud sobivad vanusekohased ravimvormid.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Võtke Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't järgmiste haigusseisundite korral, nagu soovitatud.

Verehüüvete moodustumise ennetamine pärast põlve- või puusaliigese asendamise operatsiooni

Soovitatav annus on **220 mg üks kord ööpäevas** (võttes kaks 110 mg kapslit).

Kui teie **neerufunktsioon on vähenenud** rohkem kui poole võrra või kui olete **75-aastane või vanem**, siis on soovitatav annus **150 mg üks kord ööpäevas** (võttes kaks 75 mg kapslit).

Kui te võtate **amiodarooni, kinidiini või verapamiili** sisaldavaid ravimeid, on soovitatav annus **150 mg üks kord ööpäevas** (võttes kaks 75 mg kapslit).

Kui te võtate **verapamiili sisaldavaid ravimeid ja teie neerufunktsioon on vähenenud** rohkem kui poole võrra, tuleb teid ravida Dabigatraaneteksilaat Leon Farma vähendatud annusega **75 mg**, kuna teie veritsusohu võib olla suurenenud.

Mitte kumbagi tüüpi operatsiooni korral ei tohi ravi alustada, kui operatsiooni koht veritseb. Kui ravi ei saa alustada varem kui päev pärast operatsiooni, siis tuleb alustada annusega kaks kapslit üks kord ööpäevas.

Pärast põlveliigese vahetamise operatsiooni

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga ravi tuleb alustada 1...4 tunni jooksul pärast operatsiooni lõppu, võttes ühe kapsli. Seejärel tuleb võtta kaks kapslit üks kord ööpäevas, kokku 10 päeva jooksul.

Pärast puusaliigese vahetamise operatsiooni

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga ravi tuleb alustada 1...4 tunni jooksul pärast operatsiooni lõppu, võttes ühe kapsli. Seejärel tuleb võtta kaks kapslit üks kord ööpäevas, kokku 28...35 päeva jooksul.

Verehüüvete ravi ja verehüüvete taastekke ennetamine lastel

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't tuleb võtta kaks korda ööpäevas, üks annus hommikul ja teine annus õhtul, iga päev ligikaudu samal ajal. Manustamiste vaheline periood peab olema võimalikult lähedal 12 tunnile.

Soovitatav annus oleneb kehakaalust ja vanusest. Õige annuse määrab teie arst. Teie arst võib ravi jooksul annust kohandada. Jätkake teiste ravimite kasutamist, v.a. kui teie arst on teile öelnud, et peate nende võtmise lõpetama.

Tabelis 1 on esitatud Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ühekordsed ja ööpäevased koguannused milligrammides (mg). Annused olenevad patsiendi kehakaalust kilogrammides (kg) ja vanusest aastates.

Tabel 1. Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kapslite annustamistabel

Kehakaal/vanus		Ühekordne annus mg	Ööpäevane koguannus mg
Kehakaal kg	Vanus aastates		
11 kuni vähem kui 13 kg	8 kuni vähem kui 9 aastat	75	150
13 kuni vähem kui 16 kg	8 kuni vähem kui 11 aastat	110	220
16 kuni vähem kui 21 kg	8 kuni vähem kui 14 aastat	110	220
21 kuni vähem kui 26 kg	8 kuni vähem kui 16 aastat	150	300
26 kuni vähem kui 31 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	150	300
31 kuni vähem kui 41 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	185	370
41 kuni vähem kui 51 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	220	440
51 kuni vähem kui 61 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	260	520
61 kuni vähem kui 71 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	300	600
71 kuni vähem kui 81 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	300	600
81 kg või rohkem	10 kuni vähem kui 18 aastat	300	600

Ühekordsed annused, milleks on vajalik mitme kapsli kombinatsioon:

- 300 mg: kaks 150 mg kapslit või
neli 75 mg kapslit
- 260 mg: üks 110 mg ja 150 mg kapsel või
üks 110 mg ja kaks 75 mg kapslit
- 220 mg: kaks 110 mg kapslit
- 185 mg: üks 75 mg ja üks 110 mg kapsel
- 150 mg: üks 150 mg kapsel või
kaks 75 mg kapslit

Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võtta

Kuidas võtta Dabigatran etexilate Leon Farma't.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võib võtta koos toiduga või ilma. Kapsel tuleb alla neelata tervelt koos klaasitäie veega, et tagada manustamine maos. Ärge purustage, närige ega tühjendage kapslit, kuna see võib suurendada verejooksu ohtu.

Antikoagulantravi muutmine

Ilma arstilt saadud konkreetsete juhisteta ei tohi antikoagulantravi muuta.

Kui te võtate Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit liiga palju, suureneb veritsusohu. Kui olete võtnud liiga palju kapsleid, võtke kohe ühendust oma arstiga. Saadaval on spetsiaalsed ravivõimalused.

Kui te unustate Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võtta

Verehüüvete moodustumise ennetamine pärast põlve- või puusaliigese asendamise operatsiooni
Jätkake Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ülejäänud annuste võtmist järgmisel päeval samal kellaajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Verehüüvete ravi ja verehüüvete taastekke ennetamine lastel

Kui annus jäi eelmisel korral võtmata, siis võib selle siiski võtta kuni 6 tundi enne järgmist plaanipärast annust.

Kui järgmise plaanipärase annuseni on jäänud vähem kui 6 tundi, tuleb vahelejäänud annus jätta võtmata.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmise

Võtke Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't täpselt nii, nagu on määratud. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata, sest ravi liiga varajase lõpetamise korral võib verehüüvete tekkeoht olla suurem. Kui teil tekivad pärast Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist seedehäired, võtke ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma mõjustab vere hüübivust, seega enamik kõrvaltoimeid on seotud selliste sümptomitega nagu verevalumid ja verejooksud. Kõige raskem kõrvaltoime on esineda võiv suur või raske verejooks, mis olenemata asukohast võib olla invaliidistav, eluohtlik või koguni surmaga lõppev. Mõnel juhul võivad verejooksud olla varjatud.

Kui teil esineb mõni verejooks, mis ei peatu ise, või kui te täheldate liigse verejooksu nähte (erakordne nõrkus, väsimus, kahvatus, peapööritus, peavalu või seletamatu turse), pöörduge kohe arsti poole. Arst võib pidada vajalikuks hoida teid jälgimise all või muuta teie ravimit.

Teatage otsekohe arstile, kui teil esineb raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust.

Allpool loetletud võimalikud kõrvaltoimed on rühmitatud nende esinemise tõenäosuse järgi.

Verehüüvete moodustumise ennetamine pärast põlve- või puusaliigese asendamise operatsiooni

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- hemoglobiini (vere punaliblede sisalduva aine) koguse vähenemine veres
- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- võivad esineda ninaverejooksud; veritsused makku või soolestikku; veritsused peenisest/tupest või kuseteedest (sh veri uriinis, mis värvib uriini roosaks või punaseks), hemorroididest; veritsused pärasoolest, naha all; vere imbumine liigesesse; veritsus vigastuse kohast või pärast vigastust või pärast kirurgilist operatsiooni
- verevalumite tekkimine või verevalumite esinemine pärast operatsiooni
- roojast laboratoorse analüüsiga avastatud veri
- punaliblede arvu vähenemine veres
- vererakkude osakaalu vähenemine
- allergiline reaktsioon
- oksendamine
- sage pehme või vedel roe
- iiveldus
- haavaeritus (operatsioonihaavast eritub vedelikku)
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
- naha või silmavalgete kollasus, mille on põhjustanud maksa- või vereprobleemid

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- verejooks
- verejooks võib tekkida peajus, operatsiooni jaoks tehtud sisselõike kohast, süstekohast või veenikateetri sisseviimise kohast
- veresegune voolus veenikateetri sisseviimise kohast
- verikõha või verirõga
- vereliistakute arvu vähenemine veres
- punaliblede arvu vähenemine veres pärast operatsiooni
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo- või kõriturset
- allergilisest reaktsioonist põhjustatud nahalööve, mida iseloomustavad tumepunased, kõrgenenud, sügelevad külmud
- naha värvuse ja välimuse ootamatu muutus
- sügelus
- mao- või soolehaavand (sh söögitoru haavand)
- söögitoru- ja maopõletik
- maomahla tagasivool söögitorusse
- kõhu- või maovalu
- seedehäired
- neelamisraskus
- vedeliku eritumine haavast
- vedeliku eritumine haavast pärast operatsiooni

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hingamisraskus või vilistav hingamine

- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) arvu vähenemine või isegi nende puudumine
- juuste väljalangemine

Verehüüvete ravi ja verehüüvete taastekke ennetamine lastel

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- punaliblede arvu vähenemine veres
- vereliistakute arvu vähenemine veres
- allergilisest reaktsioonist põhjustatud nahalööve, mida iseloomustavad tumepunased, kõrgenenud, sügelevad kühmud
- naha värvuse ja välimuse ootamatu muutus
- verevalumite teke
- ninaverejooks
- maomahla tagasivool söögitorusse
- oksendamine
- iiveldus
- sage pehme või vedel roe
- seedehäired
- juuste väljalangemine
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) arvu vähenemine
- võivad esineda veritsused makku või soolestikku, ajust, pärasoolest, peenisest/tupest või kuseteedest (sh veri uriinis, mis värvib uriini roosaks või punaseks) või naha all
- hemoglobiini (vere punaliblede sisalduva aine) koguse vähenemine veres
- vererakkude osakaalu vähenemine
- sügelus
- verikõha või verirõga
- kõhu- või maovalu
- söögitoru- ja maopõletik
- allergiline reaktsioon
- neelamisraskus
- naha või silmavalgete kollasus, mille on põhjustanud maksa- või vereprobleemid

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) puudumine
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo- või kõriturset
- hingamisraskus või vilistav hingamine
- veritsus
- võib esineda vere imbumine liigesesse või veritsus vigastuskohast või operatsiooni jaoks tehtud sisselõike kohast, süstekohast või veenikateetri sisseviimise kohast
- võib esineda veritsus hemorroididest
- mao- või soolehaavand (sh söögitoru haavand)
- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dabigatraneteksilaat Leon Farma't säilitada

Hoidke seda ravimit lastele kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast "EXP".

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Blisterpakendi jaoks: Mitte säilitada üle 30° C.

Ärge visake mingeid ravimeid heitvee kaudu ära. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dabigatran etexilate Leon Farma sisaldab

- Toimeaine on dabigatraanieteksilaat. Iga kõvakapsel sisaldab 75 mg dabigatraanieteksilaati (mesilaadina).
- Muud koostisosad on viinhape, hüdroksüpropüültselluloos, talk ja hüpromelloos.
- Kapsli kest sisaldab kaaliumkloriidi, karrageeni, titaandioksiidi (E171) ja hüpromelloosi.

Kuidas Dabigatran etexilate Leon Farma välja näeb ja milline on pakendi sisu

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg on valge läbipaistmatu korgi ja valge läbipaistmatu korpusega kapslid (ligikaudu 18 mm), mis on täidetud helekollaste kuni kollakate graanulitega.

Dabigatraanieteksilaat Leon Farma on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10, 30 või 60 kõvakapslit alumiinium-alumiiniumblistris.

Dabigatraanieteksilaat Leon Farma on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10 x 1, 30 x 1 või 60 x 1 kõvakapslit alumiiniumist perforeeritud üksikannuse blistris.

Kõiki pakendi suurusi ei tohi turustada.

Müügiloa hoidja

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, Hispaania

Tootja

LABORATORIOS LICONSA.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
HISPAANIA

Mis tahes teabe saamiseks selle ravimi kohta võtke palun ühendust müügiloa hoidja kohaliku esindajaga:

Belgien/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Česká republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Latvija

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Infoleht on viimati uuendatud ~~vebruar~~ 2024Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 110 mg kõvakapslid dabigatraaneteksilaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist
3. Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ja milleks seda kasutatakse

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma sisaldab toimeainet dabigatraan eteksilaat ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antikoagulantideks. See toimib, blokeerides organismis olevat ainet, mis on seotud verehüüvete moodustumisega.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kasutatakse täiskasvanutel:

- vältida verehüüvete teket veenides pärast põlve- või puusaproteesi operatsiooni.
- ennetada verehüübeid ajus (insult) ja teistes veresoontes kehas, kui teil on südame rütmihäire vorm, mida nimetatakse mittevõlvulaarne kodade virvendusarütmiks, ja vähemalt üks täiendav riskitegur.
- ravida verehüübeid jalgade ja kopsude veenides ning vältida verehüübeid jalgade ja kopsude veenides.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kasutatakse lastel:

- verehüüvete raviks ja verehüüvete taastekke vältimiseks.

2. Mida on vaja teada enne Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist Dabigatraaneteksilaat

Leon Farma't ei tohi võtta:

- kui olete dabigatraaneteksilaadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt vähenenud;
- kui teil on parajasti verejooks;
- kui te põete mõne sellise elundi haigust, mis suurendab raske verejooksu ohtu (nt maohaavand, peaju vigastus või verejooks, hiljutine peaju- või silmaoperatsioon);
- kui teil on suurenenud veritsusohu. See võib olla kaasasündinud, teadmata põhjusel või teistest ravimitest põhjustatud;

- kui te võtate vere hüübimist ärahoidvaid ravimeid (nt varfariin, rivaroksabaan, apiksabaan või hepariin), välja arvatud juhul, kui teil muudetakse vere hüübimist tõkestavat ravi; kui teile on paigaldatud veeni või arteri püsikateeter ning teile manustatakse kateetri avatuna hoidmiseks selle kaudu hepariini või kui teie südame löögisagedust normaliseeritakse kodade virvendusarütmia raviks tehtava kateeterablatsiooniga;
- kui teil on oluliselt vähenenud maksafunktsioon või maksahaigus, mis võib põhjustada surma;
- kui te võtate seennakkuste raviks suukaudselt manustatavat ravimit ketokonasooli või itrakonasooli;
- kui te võtate suukaudselt manustatavat ravimit tsüklosporiini, mida kasutatakse pärast siirdamist elundi äratõuke vältimiseks;
- kui te võtate dronedarooni, ravimit, mida kasutatakse südame rütmihäirete ravimiseks;
- kui te võtate C-hepatiidi ravimiseks kasutatavat viirusevastast glekapreviiri/pibrentasviiri kombinatsioonravimit;
- kui teile on paigaldatud südameklapi protees, mis nõuab alalist vere vedeldamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist pidage nõu oma arstiga. Kui teil tekivad selle ravimiga ravi ajal sümptomid või peate minema operatsioonile, võib teil samuti olla vaja arstiga nõu pidada.

Teatage oma arstile, kui teil esineb või on esinenud mingeid tervisehäireid või haigusi, eriti mõni järgnevas loetelus esitatutest:

- kui teil on suurenenud veritsusohu, nt:
 - kui teil on hiljuti olnud verejooks;
 - kui teile on tehtud viimase kuu jooksul kirurgiline koe eemaldamine (biopsia);
 - kui teil on olnud raske vigastus (nt luumurd, peatrauma või mõni muu kirurgilist ravi vajanud vigastus);
 - kui teil on söögitoru või mao põletik;
 - kui teil on probleeme maohappe tagasivooluga söögitorusse;
 - kui te kasutate ravimeid, mis võivad suurendada veritsusohu. Vt allpool lõik „Muud ravimid ja Dabigatraaneteksilaat Leon Farma“;
 - kui te võtate põletikuvastaseid ravimeid nagu diklofenak, ibuprofeen, piroksikaam;
 - kui te põete südamesisekestapõletikku (bakteriaalne endokardiit);
 - kui te teate, et teil on neerufunktsioon vähenenud või on vedelikupuudus (selle sümptomid on muu hulgas janu tunne ja kui urineerimisel on uriini kogus vähenenud ja see on värvuselt tume (kontsentreeritud) / vahutab);
 - kui te olete vanem kui 75-aastane;
 - kui olete täiskasvanud ja teie kehakaal on 50 kg või vähem;
 - ainult kui kasutatakse lastel: kui lapsel on nakkus aju ümbruses või ajus;
- kui teil on olnud südameinfarkt või kui teil on diagnoositud mõni seisund, mis suurendab südameinfarkti tekkeohu;
- kui te põete maksahaigust, mida seostatakse muutustega vereanalüüsides. Sellisel juhul ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga tuleb olla eriti ettevaatlik

- kui te peate minema operatsioonile.
Sellisel juhul tuleb Dabigatraaneteksilaat Leon Farma manustamine ajutiselt katkestada, kuna operatsiooni ajal ja lühiaegselt selle järel on veritsusohu suurenenud. Väga oluline on võtta Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't enne ja pärast operatsiooni täpselt nendel aegadel, nagu arst on teile selgitanud.
- kui operatsioonil kasutatakse kateetrit või tehakse süste teie lülisambasse (nt epiduraal- või spinaalanesteesiaks või valu vähendamiseks).

- Väga oluline on võtta Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't enne ja pärast operatsiooni täpselt nendel aegadel, nagu arst on teile selgitanud.
 - Teatage kohe oma arstile, kui teie jalad on pärast anesteasiat tuimad või nõrgad või teil tekib probleeme soolestiku või põiega, sest vajate kohest abi.
- kui te kukute või vigastate ennast, eriti kui lööte pea ära. Pöörduge otsekohe arsti poole. Võite vajada arstlikku läbivaatust, kuna teil võib olla veritsusohk suurenenud.
 - kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi haigus, mis suurendab trombide tekkeriski). Teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas teie ravi on vaja muuta.

Muud ravimid ja Dabigatraaneteksilaat Leon Farma

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. **Kui võtate üht allpool loetletud ravimitest, peate sellest enne Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist kindlasti teatama oma arstile:**

- vere hüübivust vähendavad ravimid (nt varfariin, fenprokumoon, atsenokumarool, hepariin, klopidogreel, prasugreel, tikagreloor, rivaroksabaan, atsetüülsalitsüülhape);
- seennakkuste ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool), välja arvatud juhul, kui neid kantakse ainult nahale;
- südame rütmihäirete ravimid (nt amiodaroon, dronedaroon, kinidiin, verapamiil). Kui te võtate amiodarooni, kinidiini või verapamiili sisaldavaid ravimeid, võib arst teil paluda kasutada Dabigatraaneteksilaat Leon Farma vähendatud annust olenevalt haiguss seisundist, milleks see on teile määratud. Vt lõik 3.
- elundi siirdamise järel elundi äratõuke vältimiseks kasutatavad ravimid (nt takroliimus, tsüklosporiin);
- C-hepatiidi ravimiseks kasutatav viirusevastane glekapreviiri/pibrentasviiri kombinatsioonravim;
- põletikuvastased ja valuvaigistavad ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape, ibuprofeen, diklofenak);
- naistepuna ürt – taimne ravim depressiooni vastu;
- depressioonivastased ravimid, mida nimetatakse selektiivseteks serotoniini tagasihaarde inhibiitoriteks või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoriteks;
- rifampitsiin või klaritromütsiin (kaks antibiootikumi);
- viirusevastased AIDS-i ravimid (nt ritonaviir);
- teatud langetõve ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin).

Rasedus ja imetamine

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma toime rasedusele ja lootele on teadmata. Raseduse ajal ei tohi te seda ravimit võtta, välja arvatud juhul, kui arst otsustab, et see on teile ohutu. Kui te olete fertiilses eas naine, peate ravi ajal Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga rasestumist vältima.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmise ajal ei tohi imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'l ei ole teadaolevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võtta

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kapsleid võib kasutada täiskasvanutel ning 8-aastastel ja vanematel lastel, kes on võimelised alla neelama kapsleid tervena. Alla 8-aastastele lastele on olemas muud sobivad vanusekohased ravimvormid.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Võtke Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't järgmiste haigusseisundite korral, nagu soovitatud.

Verehüüvete moodustumise ennetamine pärast põlve- või puusaliigese asendamise operatsiooni

Soovitatav annus on **220 mg üks kord ööpäevas** (võttes kaks 110 mg kapslit).

Kui teie **neerufunktsioon on vähenenud** rohkem kui poole võrra või kui olete **75-aastane või vanem**, siis on soovitatav annus **150 mg üks kord ööpäevas** (võttes kaks 75 mg kapslit).

Kui te võtate **amiodarooni, kinidiini või verapamiili** sisaldavaid ravimeid, on soovitatav annus **150 mg üks kord ööpäevas** (võttes kaks 75 mg kapslit).

Kui te võtate **verapamiili sisaldavaid ravimeid ja teie neerufunktsioon on vähenenud** rohkem kui poole võrra, tuleb teid ravida Dabigatraaneteksilaat Leon Farma vähendatud annusega **75 mg**, kuna teie veritsusohht võib olla suurenenud.

Mitte kumbagi tüüpi operatsiooni korral ei tohi ravi alustada, kui operatsiooni koht veritseb. Kui ravi ei saa alustada varem kui päev pärast operatsiooni, siis tuleb alustada annusega kaks kapslit üks kord ööpäevas.

Pärast põlveliigese vahetamise operatsiooni

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga ravi tuleb alustada 1...4 tunni jooksul pärast operatsiooni lõppu, võttes ühe kapsli. Seejärel tuleb võtta kaks kapslit üks kord ööpäevas, kokku 10 päeva jooksul.

Pärast puusaliigese vahetamise operatsiooni

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga ravi tuleb alustada 1...4 tunni jooksul pärast operatsiooni lõppu, võttes ühe kapsli. Seejärel tuleb võtta kaks kapslit üks kord ööpäevas, kokku 28...35 päeva jooksul.

Pärast südame rütmihäireid tekkivate, peaaegu või organismi veresoonte verehüüvetest tingitud ummistuse ennetamine ning verehüüvete ravi jala- ja kopsuveenides, sh verehüüvete taastekke ennetamine jala- ja kopsuveenides

Soovitatav annus on 300 mg, võttes ühe **150 mg kapsli kaks korda ööpäevas**.

Kui te olete **80-aastane või vanem**, on soovitatav annus 220 mg, võttes **ühe 110 mg kapsli kaks korda ööpäevas**.

Kui te võtate **verapamiili sisaldavaid ravimeid** tuleb teid ravida Dabigatraaneteksilaat Leon Farma vähendatud annusega 220 mg, võttes **ühe 110 mg kapsli kaks korda päevas**, kuna teie veritsusohht võib olla suurenenud.

Kui teie **veritsusohht võib olla suurenenud**, võib arst otsustada määrata teile annuse 220 mg, võttes **ühe 110 mg kapsli kaks korda ööpäevas**.

Võite jätkata selle ravimi võtmist, kui teie südame löögisagedust normaliseeritakse kardioversiooniga. Võtke Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't, nagu arst on teile selgitanud.

Kui stentimisega perkutaanse koronaarinterventsiooni käigus on paigaldatud veresoonde selle avatuna hoidmiseks meditsiiniseade (stent), võite saada Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga ravi pärast seda, kui teie arst on otsustanud, et vere hüübimine on normaliseerunud. Võtke Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't, nagu arst on teile selgitanud.

Verehüüvete ravi ja verehüüvete taastekke ennetamine lastel

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't tuleb võtta kaks korda ööpäevas, üks annus hommikul ja teine annus õhtul, iga päev ligikaudu samal ajal. Manustamiste vaheline periood peab olema võimalikult lähedal 12 tunnile.

Soovitatav annus oleneb kehakaalust ja vanusest. Õige annuse määrab teie arst. Teie arst võib ravi jooksul annust kohandada. Jätkake teiste ravimite kasutamist, v.a. kui teie arst on teile öelnud, et peate nende võtmise lõpetama.

Tabelis 1 on esitatud Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ühekordsed ja ööpäevased koguanused milligrammides (mg). Annused olenevad patsiendi kehakaalust kilogrammides (kg) ja vanusest aastates.

Tabel 1. Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kapslite annustamistabel

Kehakaal/vanus		Ühekordne annus mg	Ööpäevane koguannus mg
Kehakaal kg	Vanus aastates		
11 kuni vähem kui 13 kg	8 kuni vähem kui 9 aastat	75	150
13 kuni vähem kui 16 kg	8 kuni vähem kui 11 aastat	110	220
16 kuni vähem kui 21 kg	8 kuni vähem kui 14 aastat	110	220
21 kuni vähem kui 26 kg	8 kuni vähem kui 16 aastat	150	300
26 kuni vähem kui 31 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	150	300
31 kuni vähem kui 41 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	185	370
41 kuni vähem kui 51 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	220	440
51 kuni vähem kui 61 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	260	520
61 kuni vähem kui 71 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	300	600
71 kuni vähem kui 81 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	300	600
81 kg või rohkem	10 kuni vähem kui 18 aastat	300	600

Ühekordsed annused, milleks on vajalik mitme kapsli kombinatsioon:

- 300 mg: kaks 150 mg kapslit või
neli 75 mg kapslit
- 260 mg: üks 110 mg ja 150 mg kapsel või
üks 110 mg ja kaks 75 mg kapslit
- 220 mg: kaks 110 mg kapslit
- 185 mg: üks 75 mg ja üks 110 mg kapsel
- 150 mg: üks 150 mg kapsel või
kaks 75 mg kapslit

Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võtta

Dabigatraan eteksilaat Leon Farma't võib võtta koos toiduga või ilma. Kapsel tuleb alla neelata tervelt koos klaasitäie veega, et tagada manustamine maos. Ärge purustage, närige ega tühjendage kapslit, kuna see võib suurendada verejooksu ohtu.

Antikoagulantravi muutmine

Ilma arstilt saadud konkreetsete juhisteta ei tohi antikoagulantravi muuta.

Kui te võtate Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit liiga palju, suureneb veritsusohu. Kui olete võtnud liiga palju kapsleid, võtke kohe ühendust oma arstiga. Saadaval on spetsiaalsed ravivõimalused.

Kui te unustate Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võtta

Verehüüvete moodustumise ennetamine pärast põlve- või puusaliigese asendamise operatsiooni
Jätkake Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ülejäänud annuste võtmist järgmisel päeval samal kellaajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kasutamine täiskasvanutel: pärast südame rütmihäireid tekkivate, peaaegu või organismi veresoonte verehüüvetest tingitud ummistuse ennetamine ning verehüüvete ravi jala- ja kopsuveenides, sh verehüüvete taastekke ennetamine jala- ja kopsuveenides

Kasutamine lastel: verehüüvete ravi ja verehüüvete taastekke ennetamine

Kui annus jäi eelmisel korral võtmata, siis võib selle siiski võtta kuni 6 tundi enne järgmist plaanipärast annust.

Kui järgmise plaanipärase annuseni on jäänud vähem kui 6 tundi, tuleb vahelejäänud annus jätta võtmata.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmise

Võtke Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't täpselt nii, nagu on määratud. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata, sest ravi liiga varajase lõpetamise korral võib verehüüvete tekkeohu olla suurem. Kui teil tekivad pärast Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist seedehäired, võtke ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma mõjustab vere hüübivust, seega enamik kõrvaltoimeid on seotud selliste sümptomitega nagu verevalumid ja verejooksud. Kõige raskem kõrvaltoime on esineda võiv suur või raske verejooks, mis olenemata asukohast võib olla invaliidistav, eluohtlik või koguni surmaga lõppev. Mõnel juhul võivad verejooksud olla varjatud.

Kui teil esineb mõni verejooks, mis ei peatu ise, või kui te täheldate liigse verejooksu nähte (erakordne nõrkus, väsimus, kahvatus, peapööritus, peavalu või seletamatu turse), pöörduge kohe arsti poole. Arst võib pidada vajalikuks hoida teid jälgimise all või muuta teie ravimit.

Teatage otsekohe arstile, kui teil esineb raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust.

Allpool loetletud võimalikud kõrvaltoimed on rühmitatud nende esinemise tõenäosuse järgi.

Verehüüvete moodustumise ennetamine pärast põlve- või puusaliigese asendamise operatsiooni

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- hemoglobiini (vere punaliblede sisalduva aine) koguse vähenemine veres
- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- võivad esineda ninaverejooksud; veritsused makku või soolestikku; veritsused peenisest/tupest või kuseteedest (sh veri uriinis, mis värvib uriini roosaks või punaseks), hemorroididest; veritsused pärasoolest, naha all; vere imbumine liigesesse; veritsus vigastuse kohast või pärast vigastust või pärast kirurgilist operatsiooni
- verevalumite tekkimine või verevalumite esinemine pärast operatsiooni
- roojast laboratoorse analüüsiga avastatud veri
- punaliblede arvu vähenemine veres
- vererakkude osakaalu vähenemine
- allergiline reaktsioon
- oksendamine
- sage pehme või vedel roe
- iiveldus
- haavaeritus (operatsioonihaavast eritub vedelikku)
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
- naha või silmavalgete kollasus, mille on põhjustanud maksa- või vereprobleemid

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- verejooks
- verejooks võib tekkida peaajus, operatsiooni jaoks tehtud sisselõike kohast, süstekohast või veenikateetri sisseviimise kohast
- veresegune voolus veenikateetri sisseviimise kohast
- veriköha või verirõga
- vereliistakute arvu vähenemine veres
- punaliblede arvu vähenemine veres pärast operatsiooni
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo- või kõriturset
- allergilisest reaktsioonist põhjustatud nahalööve, mida iseloomustavad tumepunased, kõrgenenud, sügelevad kühmud
- naha värvuse ja välimuse ootamatu muutus
- sügelus
- mao- või soolehaavand (sh söögitoru haavand)

- söögitoru- ja maopõletik
- maomahla tagasivool söögitorusse
- kõhu- või maovalu
- seedehäired
- neelamisraskus
- vedeliku eritumine haavast
- vedeliku eritumine haavast pärast operatsiooni

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hingamisraskus või vilistav hingamine
- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) arvu vähenemine või isegi nende puudumine
- juuste väljalangemine

Pärast südame rütmihäireid tekkivate, peajaaju või organismi veresoonte verehüüvetest tingitud ummistuse ennetamine

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- võivad esineda ninaverejooksud; veritsused makku või soolestikku; veritsused peenisest/tupest või kuseteedest (sh veri uriinis, mis värvib uriini roosaks või punaseks) või naha all
- punaliblede arvu vähenemine veres
- kõhu- või maovalu
- seedehäired
- sage pehme või vedel roe
- iiveldus

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- verejooks
- võib esineda veritsus hemorroididest, pärasoolest või peajaaju verejooks
- verevalumite teke
- verikõha või verirõga
- vereliistakute arvu vähenemine veres
- hemoglobiini (vere punaliblede sisalduva aine) koguse vähenemine veres
- allergiline reaktsioon
- naha värvuse ja välimuse ootamatu muutus
- sügelus
- mao- või soolehaavand (sh söögitoru haavand)
- söögitoru- ja maopõletik
- maomahla tagasivool söögitorusse
- oksendamine
- neelamisraskus
- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- võib esineda vere imbumine liigesesse, veritsus operatsiooni jaoks tehtud sisselõike kohast, traumajärgselt, süstekohast või veenikateetri sisseviimise kohast
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo- või kõriturset
- allergilisest reaktsioonist põhjustatud nahalööve, mida iseloomustavad tumepunased, kõrgenenud, sügelevad kühmud
- vereliblede osakaalu vähenemine
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
- naha või silmavalgete kollasus, mille on põhjustanud maksa- või vereprobleemid

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hingamisraskus või vilistav hingamine
- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) arvu vähenemine või isegi nende puudumine
- juuste väljalangemine

Kliinilistes uuringutes oli infarkti esinemissagedus Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga arvuliselt suurem kui varfariiniga. Üldine esinemissagedus oli väike.

Verehüüvete ravi jala- ja kopsuveenides, sh verehüüvete taastekke ennetamine jala- ja/või kopsuveenides

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- võivad esineda ninaverejooksud; veritsused makku või soolestikku; veritsused pärasoolest, peenisest/tupest või kuseteedest (sh veri uriinis, mis värvib uriini roosaks või punaseks) või naha all
- seedehäired

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- verejooks
- võib esineda vere imbumine liigesesse või verejooks vigastuskohast
- võib esineda veritsus hemorroididest
- punaliblede arvu vähenemine veres
- verevalumite teke
- veriköha või verirõga
- allergiline reaktsioon
- naha värvuse ja välimuse ootamatu muutus
- sügelus
- mao- või soolehaavand (sh söögitoru haavand)
- söögitoru- ja maopõletik
- maomahla tagasivool söögitorusse
- iiveldus
- oksendamine
- kõhu- või maovalu
- sage pehme või vedel roe
- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- võib esineda veritsus operatsiooni jaoks tehtud sisselõike kohast või süstekohast või veenikateetri sisseviimise kohast või peaajust
- vereliistakute arvu vähenemine veres
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo- või kõriturset
- allergilisest reaktsioonist põhjustatud nahalööve, mida iseloomustavad tumepunased, kõrgenenud, sügelevad kühmud
- neelamisraskus

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hingamisraskus või vilistav hingamine
- hemoglobiini (vere punalibledes sisalduva aine) koguse vähenemine veres
- vereliblede osakaalu vähenemine
- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) arvu vähenemine või isegi nende puudumine
- naha või silmavalgete kollasus, mille on põhjustanud maksa- või vereprobleemid
- juuste väljalangemine

Uuringuprogrammis oli infarkti esinemissagedus Dabigatraaneteksilat Leon Farma puhul arvuliselt suurem kui varfariini puhul. Üldine esinemissagedus oli väike. Dabigatraaniga ravitud patsientidel ja platseeboga ravitud patsientidel südameinfarkti esinemissageduse erinevust ei täheldatud.

Verehüüvete ravi ja verehüüvete taastekke ennetamine lastel

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- punaliblede arvu vähenemine veres
- vereliistakute arvu vähenemine veres
- allergilisest reaktsioonist põhjustatud nahalööve, mida iseloomustavad tumepunased, kõrgenenud, sügelevad kühmud
- naha värvuse ja välimuse ootamatu muutus
- verevalumite teke
- ninaverejooks
- maomahla tagasivool söögitorusse
- oksendamine
- iiveldus
- sage pehme või vedel roe
- seedehäired
- juuste väljalangemine
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) arvu vähenemine
- võivad esineda veritsused makku või soolestikku, ajust, pärasoolest, peenisest/tupest või kuseteedest (sh veri uriinis, mis värvib uriini roosaks või punaseks) või naha all
- hemoglobiini (vere punalibledes sisalduva aine) koguse vähenemine veres
- vererakkude osakaalu vähenemine
- sügelus
- veriköha või verirõga
- kõhu- või maovalu
- söögitoru- ja maopõletik
- allergiline reaktsioon
- neelamisraskus
- naha või silmavalgete kollasus, mille on põhjustanud maksa- või vereprobleemid

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) puudumine
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo- või kõriturset
- hingamisraskus või vilistav hingamine
- veritsus
- võib esineda vere imbumine liigesesse või veritsus vigastuskohast või operatsiooni jaoks tehtud sisselõike kohast, süstekohast või veenikateetri sisseviimise kohast
- võib esineda veritsus hemorroididest
- mao- või soolehaavand (sh söögitoru haavand)
- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't säilitada

Hoidke seda ravimit lastele kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blistril pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Blisterpakendi jaoks: Mitte säilitada üle 30° C.

Ärge visake mingeid ravimeid heitvee kaudu ära. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dabigatran etexilate Leon Farma sisaldab

- Toimeaine on dabigatraanieteksilaat. Iga kõvakapsel sisaldab 110 mg dabigatraanieteksilaati (mesilaadina).
- Muud koostisosad on viinhape, hüdroksüpropüütselluloos, talk ja hüpromelloos.
- Kapsli kest sisaldab indigokarmiini (E132), kaaliumkloriidi, karrageeni, titaandioksiidi (E171) ja hüpromelloosi.

Kuidas Dabigatran etexilate Leon Farma välja näeb ja milline on pakendi sisu

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg on helesinise läbipaistmatu korgi ja helesinise läbipaistmatu korpusega kapslid (ligikaudu 19 mm), mis on täidetud naturaalvalge kuni kollaka värvusega graanulitega.

Dabigatraanieteksilaat Leon Farma on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10, 30, 60 või 180 kõvakapslit alumiinium-alumiiniumblistrites.

Dabigatraanieteksilaat Leon Farma on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 või 180 x 1 kõvakapslit alumiiniumist perforeeritud üksikannuse blistrites.

Kõiki pakendi suurusi ei tohi turustada.

Müügiloa hoidja

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, Hispaania

Tootja

Laboratorios León Farma S.A
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
HISPAANIA

Mis tahes teabe saamiseks selle ravimi kohta võtke palun ühendust müügiloa hoidja kohaliku esindajaga:

Belgien/Belgique/Belgien
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Česká republika
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija

Lietuva
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Magyarország
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland
Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige
Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Infoleht on viimati uuendatud veebruar 2024

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 150 mg kõvakapslid dabigatraaneteksilaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist
3. Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ja milleks seda kasutatakse

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma sisaldab toimeainet dabigatraan eteksilaat ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antikoagulantideks. See toimib, blokeerides organismis olevat ainet, mis on seotud verehüüvete moodustumisega.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kasutatakse täiskasvanutel:

- vältida verehüübeid ajus (insult) ja teistes veresoontes kehas, kui teil on südame rütmihäirete vorm, mida nimetatakse mittevõlvulaarne kodade virvendusarütmiks, ja vähemalt üks täiendav riskitegur.
- ravida verehüübeid teie jalgade ja kopsude veenides ning vältida verehüüvete taastekkimist jalgade ja kopsude veenides.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kasutatakse lastel:

- ravida verehüübeid ja vältida verehüüvete kordumist

2. Mida on vaja teada enne Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist Dabigatraaneteksilaat

Leon Farma't ei tohi võtta:

- kui olete dabigatraaneteksilaadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt vähenenud;
- kui teil on parajasti verejooks;
- kui te põete mõne sellise elundi haigust, mis suurendab raske verejooksu ohtu (nt maohaavand, peaju vigastus või verejooks, hiljutine peaju- või silmaoperatsioon);
- kui teil on suurenenud veritsusohu. See võib olla kaasasündinud, teadmata põhjusel või teistest ravimiteest põhjustatud;
- kui te võtate vere hüübimist ärahoidvaid ravimeid (nt varfariin, rivaroksabaan, apiksabaan või hepariin), välja arvatud juhul, kui teil muudetakse vere hüübimist tõkestavat ravi; kui teile on paigaldatud veeni või arteri püsikateeter ning teile manustatakse kateetri avatuna hoidmiseks selle kaudu hepariini või kui teie südame löögisagedust normaliseeritakse kodade virvendusarütmia raviks tehtava kateeterablatsiooniga;
- kui teil on oluliselt vähenenud maksafunktsioon või maksahaigus, mis võib põhjustada surma;

- kui te võtate seennakkuste raviks suukaudselt manustatavat ravimit ketokonasooli või itrakonasooli;
- kui te võtate suukaudselt manustatavat ravimit tsüklosporiini, mida kasutatakse pärast siirdamist elundi äratõuke vältimiseks;
- kui te võtate dronedarooni, ravimit, mida kasutatakse südame rütmihäirete ravimiseks;
- kui te võtate C-hepatiidi ravimiseks kasutatavat viirusevastast glekapreviiri/pibrentasviiri kombinatsioonravimit;
- kui teile on paigaldatud südameklapi protees, mis nõuab alalist vere vedeldamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist pidage nõu oma arstiga. Kui teil tekivad selle ravimiga ravi ajal sümptomid või peate minema operatsioonile, võib teil samuti olla vaja arstiga nõu pidada.

Teatage oma arstile, kui teil esineb või on esinenud mingeid tervisehäireid või haigusi, eriti mõni järgnevas loetelus esitatutest:

- kui teil on suurenenud veritsusohu, nt:
 - kui teil on hiljuti olnud verejooks;
 - kui teile on tehtud viimase kuu jooksul kirurgiline koe eemaldamine (biopsia);
 - kui teil on olnud raske vigastus (nt luumurd, peatrauma või mõni muu kirurgilist ravi vajanud vigastus);
 - kui teil on söögitoru või mao põletik;
 - kui teil on probleeme maohappe tagasivooluga söögitorusse;
 - kui te kasutate ravimeid, mis võivad suurendada veritsusohu. Vt allpool lõik „Muud ravimid ja Dabigatraaneteksilaat Leon Farma“;
 - kui te võtate põletikuvastaseid ravimeid nagu diklofenak, ibuprofeen, piroksikaam;
 - kui te põete südamesisekestapõletikku (bakteriaalne endokardiit);
 - kui te teate, et teil on neerufunktsioon vähenenud või on vedelikupuudus (selle sümptomid on muu hulgas janu tunne ja kui urineerimisel on uriini kogus vähenenud ja see on värvuselt tume (kontsentreeritud) / vahutab);
 - kui te olete vanem kui 75-aastane;
 - kui olete täiskasvanud ja teie kehakaal on 50 kg või vähem;
 - ainult kui kasutatakse lastel: kui lapsel on ajukelme või peaju põletik;
- kui teil on olnud südameinfarkt või kui teil on diagnoositud mõni seisund, mis suurendab südameinfarkti tekkeohtu;
- kui te põete maksahaigust, mida seostatakse muutustega vereanalüüsides. Sellisel juhul ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga tuleb olla eriti ettevaatlik

- kui te peate minema operatsioonile.
Sellisel juhul tuleb Dabigatraaneteksilaat Leon Farma manustamine ajutiselt katkestada, kuna operatsiooni ajal ja lühiaegselt selle järel on veritsusohu suurenenud. Väga oluline on võtta Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't enne ja pärast operatsiooni täpselt nendel aegadel, nagu arst on teile selgitanud.
- kui operatsioonil kasutatakse kateetrit või tehakse süste teie lülisambasse (nt epiduraal- või spinaalanesteesiaks või valu vähendamiseks).
 - Väga oluline on võtta Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't enne ja pärast operatsiooni täpselt nendel aegadel, nagu arst on teile selgitanud.
 - Teatage kohe oma arstile, kui teie jalad on pärast anesteesiat tuimad või nõrgad või teil tekib probleeme soolestiku või põiega, sest vajate kohest abi.
- kui te kukute või vigastate ennast, eriti kui lööte pea ära. Pöörduge otsekohe arsti poole. Võite vajada arstlikku läbivaatust, kuna teil võib olla veritsusohu suurenenud.

- kui teate, et teil on antifosfolipiidsündroom (immuunsüsteemi haigus, mis suurendab trombid tekkeriski). Teatage sellest oma arstile, kes otsustab, kas teie ravi on vaja muuta.

Muud ravimid ja Dabigatraaneteksilaat Leon Farma

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. **Kui võtate üht allpool loetletud ravimitest, peate sellest enne Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist kindlasti teatama oma arstile:**

- vere hüübivust vähendavad ravimid (nt varfariin, fenprokumoon, atsenokumarool, hepariin, klopidogreel, prasugreel, tikagreel, rivaroksabaan, atsetüülsalitsüülhape);
- seennakkuste ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool), välja arvatud juhul, kui neid kantakse ainult nahale;
- südame rütmihäirete ravimid (nt amiodaroon, dronedaroon, kinidiin, verapamiil). Kui te võtate verapamiili sisaldavaid ravimeid, võib arst teil paluda kasutada Dabigatraaneteksilaat Leon Farma vähendatud annust olenevalt haigusseisundist, milleks see on teile määratud. Vt lõik 3.
- elundi siirdamise järel elundi äratõuke vältimiseks kasutatavad ravimid (nt takroliimus, tsüklosporiin);
- C-hepatiidi ravimiseks kasutatav viirusevastane glekapreviiri/pibrentasviiri kombinatsioonravim;
- põletikuvastased ja valuvaigistavad ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape, ibuprofeen, diklofenak);
- naistepuna ürt – taimne ravim depressiooni vastu;
- depressioonivastased ravimid, mida nimetatakse selektiivseteks serotoniini tagasihaarde inhibiitoriteks või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoriteks;
- rifampitsiin või klaritromütsiin (kaks antibiootikumi);
- viirusevastased AIDS-i ravimid (nt ritonaviir);
- teatud langetõve ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin).

Rasedus ja imetamine

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma toime rasedusele ja lootele on teadmata. Raseduse ajal ei tohi te seda ravimit võtta, välja arvatud juhul, kui arst otsustab, et see on teile ohutu. Kui te olete fertiilses eas naine, peate ravi ajal Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga rasestumist vältima.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmise ajal ei tohi imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'l ei ole teadaolevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võtta

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kapsleid võib kasutada täiskasvanutel ning 8-aastastel ja vanematel lastel, kes on võimelised alla neelama kapsleid tervena. Alla 8-aastastele lastele on olemas muud sobivad vanusekohased ravimvormid.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Võtke Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't järgmiste haigusseisundite korral, nagu soovitatud.

Pärast südame rütmihäireid tekkivate, peaaegu või organismi veresoonte verehüüvetest tingitud ummistuse ennetamine ning verehüüvete ravi jala- ja kopsuveenides, sh verehüüvete taastekke ennetamine jala- ja kopsuveenides

Soovitatav annus on 300 mg, võttes ühe **150 mg kapsli kaks korda ööpäevas.**

Kui te olete **80-aastane või vanem**, on soovitatav annus 220 mg, võttes **ühe 110 mg kapsli kaks korda ööpäevas**.

Kui te võtate **verapamiili sisaldavaid ravimeid** tuleb teid ravida Dabigatraaneteksilaat Leon Farma vähendatud annusega 220 mg, võttes **ühe 110 mg kapsli kaks korda päevas**, kuna teie veritsusohu võib olla suurenenud.

Kui teie **veritsusohu võib olla suurenenud**, võib arst otsustada määrata teile annuse 220 mg, võttes **ühe 110 mg kapsli kaks korda ööpäevas**.

Võite jätkata selle ravimi võtmist, kui teie südame löögisagedust normaliseeritakse kardioversiooniga või kodade virvenduse raviks tehakse kateeterablatsiooni. Võtke Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't, nagu arst on teile selgitanud.

Kui stentimisega perkutaanse koronaarinterventsiooni käigus on paigaldatud veresoonde selle avatuna hoidmiseks meditsiiniseade (stent), võite saada Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga ravi pärast seda, kui teie arst on otsustanud, et vere hüübimine on normaliseerunud. Võtke Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't, nagu arst on teile selgitanud.

Verehüüvete ravi ja verehüüvete taastekke ennetamine lastel

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't tuleb võtta kaks korda ööpäevas, üks annus hommikul ja teine annus õhtul, iga päev ligikaudu samal ajal. Manustamiste vaheline periood peab olema võimalikult lähedal 12 tunnile.

Soovitatav annus oleneb kehakaalust ja vanusest. Õige annuse määrab teie arst. Teie arst võib ravi jooksul annust kohandada. Jätkake teiste ravimite kasutamist, v.a. kui teie arst on teile öelnud, et peate nende võtmise lõpetama.

Tabelis 1 on esitatud Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ühekordsed ja ööpäevased koguannused milligrammides (mg). Annused olenevad patsiendi kehakaalust kilogrammides (kg) ja vanusest aastates.

Tabel 1. Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kapslite annustamistabel

Kehakaal/vanus		Ühekordne annus mg	Ööpäevane koguannus mg
Kehakaal kg	Vanus aastates		
11 kuni vähem kui 13 kg	8 kuni vähem kui 9 aastat	75	150
13 kuni vähem kui 16 kg	8 kuni vähem kui 11 aastat	110	220
16 kuni vähem kui 21 kg	8 kuni vähem kui 14 aastat	110	220
21 kuni vähem kui 26 kg	8 kuni vähem kui 16 aastat	150	300
26 kuni vähem kui 31 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	150	300
31 kuni vähem kui 41 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	185	370
41 kuni vähem kui 51 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	220	440
51 kuni vähem kui 61 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	260	520
61 kuni vähem kui 71 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	300	600
71 kuni vähem kui 81 kg	8 kuni vähem kui 18 aastat	300	600
81 kg või rohkem	10 kuni vähem kui 18 aastat	300	600

Ühekordsed annused, milleks on vajalik mitme kapsli kombinatsioon:

300 mg:	kaks 150 mg kapslit või neli 75 mg kapslit
260 mg:	üks 110 mg ja 150 mg kapsel või üks 110 mg ja kaks 75 mg kapslit
220 mg:	kaks 110 mg kapslit
185 mg:	üks 75 mg ja üks 110 mg kapsel
150 mg:	üks 150 mg kapsel või kaks 75 mg kapslit

Kuidas võtta Dabigatran etexilate Leon Farma't.

Dabigatraanieteksilaat Leon Farma't võib võtta koos toiduga või ilma. Kapsel tuleb alla neelata tervelt koos klaasitäie veega, et tagada manustamine maos. Ärge purustage, närige ega tühjendage kapslit, kuna see võib suurendada verejooksu ohtu.

Antikoagulantravi muutmine

Ilma arstilt saadud konkreetsete juhisteta ei tohi antikoagulantravi muuta.

Kui te võtate Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate seda ravimit liiga palju, suureneb veritsusohu. Kui olete võtnud liiga palju kapsleid, võtke kohe ühendust oma arstiga. Saadaval on spetsiaalsed ravivõimalused.

Kui te unustate Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't võtta

Kui annus jäi eelmisel korral võtmata, siis võib selle siiski võtta kuni 6 tundi enne järgmist plaanipärast annust.

Kui järgmise plaanipärase annuseni on jäänud vähem kui 6 tundi, tuleb vahelejäädud annus jätta võtmata.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmise

Võtke Dabigatraaneteksilaat Leon Farma't täpselt nii, nagu on määratud. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata, sest ravi liiga varajase lõpetamise korral võib verehüüvete tekkeoht olla suurem. Kui teil tekivad pärast Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist seedehäired, võtke ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma mõjustab vere hüübivust, seega enamik kõrvaltoimeid on seotud selliste sümptomitega nagu verevalumid ja verejooksud. Kõige raskem kõrvaltoime on esineda võiv suur või raske verejooks, mis olenemata asukohast võib olla invaliidistav, eluohtlik või koguni surmaga lõppev. Mõnel juhul võivad verejooksud olla varjatud.

Kui teil esineb mõni verejooks, mis ei peatu ise, või kui te täheldate liigse verejooksu nähte (erakordne nõrkus, väsimus, kahvatus, peapööritus, peavalu või seletamatu turse), pöörduge kohe arsti poole. Arst

võib pidada vajalikuks hoida teid jälgimise all või muuta teie ravimit.

Teatage otsekohe arstile, kui teil esineb raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust.

Allpool loetletud võimalikud kõrvaltoimed on rühmitatud nende esinemise tõenäosuse järgi.

Pärast südame rütmihäireid tekkivate, peaju või organismi veresoonte verehüüvetest tingitud ummistuse ennetamine

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- võivad esineda ninaverejooksud; veritsused makku või soolestikku; veritsused peenisest/tupest või kuseteedest (sh veri uriinis, mis värvib uriini roosaks või punaseks) või naha all
- punaliblede arvu vähenemine veres
- kõhu- või maovalu
- seedehäired
- sage pehme või vedel roe
- iiveldus

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- verejooks
- võib esineda veritsus hemorroididest, pärasoolest või peaju verejooks
- verevalumite teke
- verikõha või verirõga
- vereliistakute arvu vähenemine veres
- hemoglobiini (vere punalibledes sisalduva aine) koguse vähenemine veres
- allergiline reaktsioon
- naha värvuse ja välimuse ootamatu muutus
- sügelus
- mao- või soolehaavand (sh söögitoru haavand)
- söögitoru- ja maopõletik
- maomahla tagasivool söögitorusse
- oksendamine
- neelamisraskus
- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- võib esineda vere imbumine liigesesse, veritsus operatsiooni jaoks tehtud sisselõike kohast, traumajärgselt, süstekohast või veenikateetri sisseviiamise kohast
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo- või kõriturset
- allergilisest reaktsioonist põhjustatud nahalööve, mida iseloomustavad tumepunased, kõrgenenud, sügelevad kühmud
- vererakkude osakaalu vähenemine
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
- naha või silmavalgete kollasus, mille on põhjustanud maksa- või vereprobleemid

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hingamisraskus või vilistav hingamine
- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) arvu vähenemine või isegi nende puudumine
- juuste väljalangemine

Kliinilistes uuringutes oli infarkti esinemissagedus Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga arvuliselt suurem kui varfariiniga. Üldine esinemissagedus oli väike.

Verehüüvete ravi jala- ja kopsuveenides, sh verehüüvete taastekke ennetamine jala- ja/või

kopsuveenides

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- võivad esineda ninaverejooksud; veritsused makku või soolestikku; veritsused pärasoolest, peenisest/tupest või kuseteedest (sh veri uriinis, mis värvib uriini roosaks või punaseks) või naha all
- seedehäired

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- verejooks
- võib esineda vere imbumine liigesesse või verejooks vigastuskohast
- võib esineda veritsus hemorroididest
- punaliblede arvu vähenemine veres
- verevalumite teke
- verikõha või verirõga
- allergiline reaktsioon
- naha värvuse ja välimuse ootamatu muutus
- sügelus
- mao- või soolehaavand (sh söögitoru haavand)
- söögitoru- ja maopõletik
- maomahla tagasivool söögitorusse
- iiveldus
- oksendamine
- kõhu- või maovalu
- sage pehme või vedel roe
- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- võib esineda veritsus operatsiooni jaoks tehtud sisselõike kohast või süstekohast või veenikateetri sisseviimise kohast või peaajust
- vereliistakute arvu vähenemine veres
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo- või kõriturset
- allergilisest reaktsioonist põhjustatud nahalööve, mida iseloomustavad tumepunased, kõrgenenud, sügelevad külmud
- neelamisraskus

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- hingamisraskus või vilistav hingamine
- hemoglobiini (vere punaliblede sisalduva aine) koguse vähenemine veres
- vererakkude osakaalu vähenemine
- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) arvu vähenemine või isegi nende puudumine
- naha või silmavalgete kollasus, mille on põhjustanud maksa- või vereprobleemid
- juuste väljalangemine

Uuringuprogrammis oli infarkti esinemissagedus Dabigatraaneteksilaat Leon Farma puhul arvuliselt suurem kui varfariini puhul. Üldine esinemissagedus oli väike. Dabigatraaniga ravitud patsientidel ja platseeboga ravitud patsientidel südameinfarkti esinemissageduse erinevust ei täheldatud.

Verehüüvete ravi ja verehüüvete taastekke ennetamine lastel

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- punaliblede arvu vähenemine veres
- vereliistakute arvu vähenemine veres

- allergilisest reaktsioonist põhjustatud nahalööve, mida iseloomustavad tumepunased, kõrgenenud, sügelevad kühmud
- naha värvuse ja välimuse ootamatu muutus
- verevalumite teke
- ninaverejooks
- maomahla tagasivool söögitorusse
- oksendamine
- iiveldus
- sage pehme või vedel roe
- seedehäired
- juuste väljalangemine
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) arvu vähenemine
- võivad esineda veritsused makku või soolestikku, ajust, pärasoolest, peenisest/tupest või kuseteedest (sh veri uriinis, mis värvib uriini roosaks või punaseks) või naha all
- hemoglobiini (vere punaliblede sisalduva aine) koguse vähenemine veres
- vereliblede osakaalu vähenemine
- sügelus
- verikõha või verirõga
- kõhu- või maovalu
- söögitoru- ja maopõletik
- allergiline reaktsioon
- neelamisraskus
- naha või silmavalgete kollasus, mille on põhjustanud maksa- või vereprobleemid

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- vere valgeliblede (mis aitavad võidelda nakkuste vastu) puudumine
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust
- raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo- või kõriturset
- hingamisraskus või vilistav hingamine
- veritsus
- võib esineda vere imbumine liigesesse või veritsus vigastuskohast või operatsiooni jaoks tehtud sisselõike kohast, süstekohast või veenikateetri sisseviimise kohast
- võib esineda veritsus hemorroididest
- mao- või soolehaavand (sh söögitoru haavand)
- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dabigatraneteksilaat Leon Farma't säilitada

Hoidke seda ravimit lastele kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või blisteril pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Blisterpakendi jaoks: Mitte säilitada üle 30° C.

Ärge visake mingeid ravimeid heitvee kaudu ära. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimid, mida te

enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dabigatran etexilate Leon Farma sisaldab

- Toimeaine on dabigatraanieteksilaat. Iga kõvakapsel sisaldab 150 mg dabigatraanieteksilaati (mesilaadina).
- Muud koostisosad on viinhape, hüdroksüpropüülselluloos, talk ja hüpromelloos.
- Kapsli kest sisaldab indigokarmiini (E132), kaaliumkloriidi, karrageeni, titaandioksiidi (E171) ja hüpromelloosi.

Kuidas Dabigatran etexilate Leon Farma välja näeb ja milline on pakendi sisu

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg on helesinise läbipaistmatu korgi ja valge läbipaistmatu korpusega kapslid (ligikaudu 22 mm), mis on täidetud valgetest kuni kollaka värvusega graanulitega.

Dabigatraanieteksilaat Leon Farma on saadaval pakendites, mis sisaldavad 30, 60 või 180 kõvakapslit alumiinium-alumiiniumblistrites.

Dabigatraanieteksilaat Leon Farma on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 või 180 x 1 kõvakapslit alumiiniumist perforeeritud üksikannuse blistrites.

Kõiki pakendi suurusi ei tohi turustada.

Müügiloa hoidja

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, Hispaania

Tootja

LABORATORIOS LICONSA.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
HISPAANIA

Mis tahes teabe saamiseks selle ravimi kohta võtke palun ühendust müügiloa hoidja kohaliku esindajaga:

Belgien/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Česká republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Infoleht on viimati uuendatud veebruar 2024

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>

PATSIENDI OHUTUSKAART [Dabigatraaneteksilaat Leon Farma 75 mg / 110 mg / 150 mg kapslite jaoks]

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma
kapslid dabigatraaneteksilaat

- See kaart peab olema alati teiega / hooldajaga kaasas .
- Veenduge, et kasutaksite kõige uuemat versiooni.

[xxxx 20xx]

Lugupeetud patsient / lapse hooldaja

Arst on alustanud teie / teie lapse ravi Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga. Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ohutuks kasutamiseks lugege läbi pakendi infolehel olev oluline teave.

Tervishoiutöötajate teavitamiseks Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kasutamisest peab ohutuskaart teil / teie lapsel alati kaasas olema, sest see kaart sisaldab olulist informatsiooni teie / teie lapse ravi kohta.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma teave patsientidele / laste hooldajatele

Teave teie / teie lapse ravi kohta

- Dabigatraaneteksilaat Leon Farma vedeldab verd. Seda kasutatakse olemasolevate verehüüvete ravimiseks või ohtlike verehüüvete tekkimise vältimiseks.
- Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmisel järgige oma / oma lapse arsti juhiseid. Ärge kunagi jätke annust vahele ega lõpetage Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist ilma oma / oma lapse arstiga nõu pidamata.
- Teatage oma / oma lapse arstile kõigist ravimitest, mida te / teie laps võtate/võtab.
- Enne mis tahes kirurgilist operatsiooni / invasiivset protseduuri teatage oma / oma lapse arstile Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmisest.
- Dabigatraaneteksilaat Leon Farma kapsleid võib võtta nii toiduga kui ka ilma. Kapsel tuleb alla neelata tervelt koos klaasitäie veega. Kapslit ei tohi purustada ega närida ja kapslist ei tohi ravimikuulikesi eemaldada.

Millal pöörduda arsti poole

- Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmine võib suurendada veritsusohu. Pidage kohe nõu oma / oma lapse arstiga, kui teil / teie lapsel tekivad veritsuse nähud ja sümptomid, näiteks turse; ebamugavustunne; ebaharilik valu või peavalu; peapööritus; kahvatus; nõrkus; ebaharilik verevalum; ninaverejooks; verejooks igemetest; löikehaavade ebaharilikult pikaajaline veritsemine; ebanormaalne menstruaal- või vaginaalne verejooks; veri uriinis, mis võib olla roosa või pruun; punane/must väljaheide; verikõha; vere või kohvipaksu sarnase eritise oksendamine.
- Kukkumise või vigastuse korral pöörduge kohe arsti poole, eriti siis, kui ära on löödud pea.
- Kui teil / teie lapsel tekivad kõrvetised, iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne kõhus, puhitus või valu ülakõhus, ärge lõpetage Dabigatraaneteksilaat Leon Farma võtmist/manustamist ilma oma / oma lapse arstiga nõu pidamata.

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma[®] teave tervishoiutöötajatele

- Dabigatraaneteksilaat Leon Farma on suukaudne antikoagulant (otsene trombiini inhibiitor).
- Enne kirurgilist või mõnda muud invasiivset protseduuri võib olla vaja Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga ravi lõpetada.
- Suurte verejooksude korral tuleb Dabigatraaneteksilaat Leon Farma'ga ravi kohe lõpetada.
- Täiskasvanud patsientide jaoks on saadaval spetsiifiline toime tühistaja idarutsizumab. Spetsiifilise toime tühistaja idarutsizumabi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud. Täpne teave Dabigatraaneteksilaat Leon Farma antikoagulatiivse toime tühistamise kohta ja nõuanded vt Dabigatraaneteksilaat Leon Farma ja idarutsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Dabigatraaneteksilaat Leon Farma eritub peamiselt neerude kaudu, tuleb tagada piisav diurees. Dabigatraaneteksilaat Leon Farma on dialüüsitav.

Täitke alljärgnevad lüngad või paluge oma / oma lapse arstil need täita.

Patsiendi info

Patsiendi nimi

Sünniaeg

Näidustus antikoagulandi kasutamiseks

Dabigatraaneteksilaat Leon Farma annus

