

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg, kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 75 mg ta' dabigatran etexilate (bħala mesilate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Daqs 2 (madwar 18 mm), għatu abjad opak u korp abjad opak, kapsula iebsa mimlija b'gerbub offwajt għal safrani.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Prevenzjoni primarja ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini (VTE – *venous thromboembolic events*) f'pazjenti adulti li kellhom operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel ta' sostituzzjoni totali tal- ġenbejn jew ta' sostituzzjoni totali tal-irkoppa.

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa inqas minn 18- il sena.

Għal forom ta' doża xierqa għall-età, ara sezzjoni 4.2.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Il-kapsuli Dabigatran etexilate Leon Farma jistgħu jintużaw f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'età minn 8 snin 'il fuq li jistgħu jibbilgħu l-kapsuli sħaħ. Id-doża ddikjarata fit-tabella tad-dożaġġ rilevanti ta' formulazzjoni għandha tkun preskritta abbażi tal-piż u l- età tat-tifel jew tifla.

Hemm forom oħra ta' doża xierqa għall-età disponibbli fis-suq, għat-trattament ta' tfal taħt it-8 snin:

- Forom farmaċewtiċi oħra jistgħu jkunu aktar xierqa għall-amministrazzjoni lil din il- popolazzjoni bħal granuli miksija li jistgħu jintużaw fi tfal ta' inqas minn 12-il sena hekk kif it-tifel ikun jista' jibla' ikel artab.
- Forom farmaċewtiċi oħra bħal trab u solvent għal soluzzjoni orali għandhom jintużaw biss fi tfal ta' inqas minn sena.

Prevenzjoni primarja ta' VTE f'operazzjoni ortopedika

Id-doži rakkomandati ta' dabigatran etexilate u t-tul tat-terapija għall-prevenzjoni primarja ta' VTE f'operazzjoni ortopedika huma muriġa fit-tabella 1.

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet tad-doża u tul tat-terapija għall-prevenzjoni primarja ta' VTE f'operazzjoni ortopedika

	Bidu tat-trattament fil-jum tal-operazzjoni 1-4 sigħat wara li titlesta l-operazzjoni	Doża ta' manteniment b'bidu fl-ewwel jum wara l-operazzjoni	Tul ta' żmien bid- doża ta' manteniment
Pazjenti wara operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel ta' sostituzzjoni tal-irkoppa	kapsula waħda ta' 110 mg dabigatran etexilate	220 mg dabigatran etexilate darba kuljum meħuda bħala 2 kapsuli ta' 110 mg	10 ijiem
Pazjenti wara operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn			28-35 jum
Rakkomandazzjoni ta' tnaqqis fid-doża			
Pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina (CrCL – <i>creatinine clearance</i>) 30-50 mL/min)	kapsula waħda ta' 75 mg dabigatran etexilate	150 mg dabigatran etexilate darba kuljum meħuda bħala 2 kapsuli ta' 75 mg	10 ijiem (operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa) jew 28-35 jum (operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn)
Pazjenti li jirċievu verapamil*, amiodarone u quinidine fl-istess ħin			
Pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar			

*Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi ttrattati b' verapamil fl-istess ħin ara Popolazzjonijiet speċjali

Għaż-żewġ operazzjonijiet, jekk ma tinkisibx l-emostasi, il-bidu tat-trattament għandu jiġi ttardjat. Jekk it-trattament ma jinbediex fil-jum tal-operazzjoni, allura t-trattament għandu jinbeda b'2 kapsuli darba kuljum.

Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi qabel it-trattament u matul it-trattament b' dabigatran etexilate

Fil-pazjenti kollha u speċjalment fl-anzjani (> 75 sena), peress li indeboliment tal-kliewi jista' jkun frekwenti f'dan il-grupp ta' età:

- Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata billi tiġi kkalkulata t-tneħħija tal-kreatinina (CrCL – *creatinine clearance*) qabel il-bidu tat-trattament b' dabigatran etexilate biex jiġu esklużi pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (i.e. CrCL <30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).
- Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata wkoll meta jiġi ssuspettat tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi matul it-trattament (eż. ipovolemija, deidratazzjoni, u f'każ ta' użu fl-istess ħin ta' ċerti prodotti mediċinali).

Il-metodu li għandu jintuża biex issir stima tal-funzjoni tal-kliewi (CrCL f' mL/min) huwa l-metodu Cockcroft-Gault.

Meta wieħed jinsa jieħu doża

Huwa rakkomandat li wieħed ikompli bil-bqija tad-doži ta' kuljum ta' dabigatran etexilate fl-istess ħin tal-jum ta' wara.

M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għal doži individwali li wieħed ikun nesa jieħu.

Twaqqif ta' dabigatran etexilate

It-trattament b' dabigatran etexilate m'għandux jitwaqqaf mingħajr parir mediku. Il-pazjenti

għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jikkura jekk jiżviluppaw sintomi gastrointestinali bħal dispepsja (ara sezzjoni 4.8).

Kif taqleb

Trattament b'dabigatran etexilate għal medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm: Hu rakkomandat li tistenna 24 siegħa wara l-aħhar doża qabel ma taqleb minn dabigatran etexilate għal medicina kontra l-koagulazzjoni tad-demmm li tingħata b'mod parenterali (ara sezzjoni 4.5).

Medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm għal dabigatran etexilate: Il-medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm għandha titwaqqaf u dabigatran etexilate għandu jinbeda minn 0 sigħat sa sagħtejn qabel il-ħin li l-pazjent ikun imissu jieħu d-doża li jmiss tat-terapija alternattiva, jew fil-ħin tat-twaqqif f'każ ta' trattament kontinwu (eż. Eparina Mhux Frazzjonata (UFH – *Unfractionated Heparin*) ġol-vina) (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

It-trattament b'dabigatran etexilate f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (CrCL < 30 mL/min) huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (CrCL 30-50 mL/min), huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża (ara tabella 1 hawn fuq u sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

L-użu fl-istess ħin ta' dabigatran etexilate ma' inibituri ħfief sa moderati ta' glikoproteina P (P-gp – P-glycoprotein), i.e. amiodarone, quinidine jew verapamil

Id-dożaġġ għandu jitnaqqas kif indikat fit-tabella 1 (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.5). F'din is-sitwazzjoni dabigatran etexilate u dawn il-prodotti medicinali għandhom jittieħdu fl-istess ħin.

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi u li jkunu qed jiġu ttrattati fl-istess ħin b'verapamil, tnaqqis fid-doża ta' dabigatran etexilate għal 75 mg kuljum għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Anzjani

Għal pazjenti anzjani ta' > 75 sena huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża (ara tabella 1 hawn fuq u sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Piż

Hemm esperjenza klinika limitata ħafna f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' < 50 kg jew > 110 kg fil-pożoloġija rakkomandata. B'konsiderazzjoni tad-*data* klinika u kinetika disponibbli, mhux meħtieġ aġġustament (ara sezzjoni 5.2), iżda hija rakkomandata sorveljanza klinika mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Sess

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' dabigatran etexilate fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' prevenzjoni primarja ta' VTE f'pazjenti li kellhom operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel ta' sostituzzjoni totali tal-ġenbejn jew ta' sostituzzjoni totali tal-irkoppa.

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi

Għat-trattament ta' VTE f'pazjenti pedjatriċi, it-trattament għandu jinbeda wara trattament b'medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem għal mill-inqas 5 ijiem. Għall-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti, it-trattament għandu jinbeda wara trattament preċedenti.

Il-kapsuli dabigatran etexilate għandhom jittieħdu darbtejn kuljum, doża waħda filgħodu u doża waħda filgħaxija, bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum. L-intervall tad-dożaġġ għandu jkun kemm jista' jkun qrib 12-il siegħa.

Id-doża rakkomandata tal-kapsuli dabigatran etexilate hija bbażata fuq il-piż u l-età tal-pazjent kif muri fit-tabella 2. Id-doża għandha tiġi aġġustata skont l-età u il-piż hekk kif it-trattament jimxi 'l quddiem.

Għal kombinazzjonijiet ta' piż u età mhux elenkati fit-tabella tad-dożaġġ ma tista' tinghata l-ebda rakkomandazzjoni ta' dożaġġ.

Tabella 2: Doża singoli u Doża totali ta' kuljum ta' dabigatran etexilate f'milligrammi (mg) skont il-piż f'kilogrammi (kg) u l-età fi snin tal-pazjent

Kombinazzjonijiet ta' piż /età		Doża singola f'mg	Doża totali ta' kuljum f'mg
Piż f'kg	Età fi snin		
11 sa < 13	8 sa < 9	75	150
13 sa < 16	8 sa < 11	110	220
16 sa < 21	8 sa < 14	110	220
21 sa < 26	8 sa < 16	150	300
26 sa < 31	8 sa < 18	150	300
31 sa < 41	8 sa < 18	185	370
41 sa < 51	8 sa < 18	220	440
51 sa < 61	8 sa < 18	260	520
61 sa < 71	8 sa < 18	300	600
71 sa < 81	8 sa < 18	300	600
> 81	10 sa < 18	300	600

Doži singoli li jeħtieġu kombinazzjonijiet ta' aktar minn kapsula waħda:

300 mg: żewġ kapsuli ta' 150 mg jew

erba' kapsuli ta' 75 mg

260 mg: kapsula waħda ta' 110 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 150 mg jew kapsula waħda ta' 110 mg flimkien ma' żewġ kapsuli ta' 75 mg

220 mg: bhala żewġ kapsuli ta' 110 mg

185 mg: bhala kapsula waħda ta' 75 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 110 mg

150 mg: bhala kapsula waħda ta' 150 mg jew

żewġ kapsuli ta' 75 mg

Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi qabel u matul it-trattament

Qabel il-bidu tat-trattament, ir-rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR – *estimated glomerular filtration rate*) għandha tkun stmata bl-użu tal-formula ta' Schwartz (il-metodu użat għall-istima tal-krejinina għandu jiġi ċekkjat mal-laboratorju lokali).

It-trattament b'dabigatran etexilate f'pazjenti pedjatriċi b'eGFR ta' < 50 mL/min/1.73 m² huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b'eGFR ta' ≥ 50 mL/min/1.73 m² għandhom jiġu ttrattati bid-doża skont it-tabella 2.

Waqt it-trattament, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi evalwata f'ċerti sitwazzjonijiet kliniċi meta jkun issuspettat li l-funzjoni tal-kliwi tista' tonqos jew tmur għall-agħar (bħal ipovolemija, deidratazzjoni u b'ċerti prodotti mediċinali li jintużaw fl-istess hin, eċċ).

Tul tal-użu

It-tul ta' żmien tat-terapija għandu jiġi individwalizzat abbażi tal-valutazzjoni tal-benefiċċju u tar-riskju.

Meta wiehed jinsa jieħu doża

Meta wiehed jinsa jieħu doża ta' dabigatran etexilate, xorta jista' jehodha sa 6 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss. Minn 6 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss 'il quddiem, id-doża li wiehed ikun nesa jieħu għandha tinqabeż.

Qatt m'għandha tittiehed doża doppja biex tpatti għal doži individwali li wiehed ikun nesa jieħu.

Twaqqif ta' dabigatran etexilate

Il-trattament b' dabigatran etexilate m'għandux jitwaqqaf mingħajr parir mediku. Il-pazjenti jew il-persuni li jieħdu ħsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jikkura jekk il-pazjent jiżviluppa sintomi gastrointestinali bħal dispepsja (ara sezzjoni 4.8).

Kif taqleb

Trattament b' dabigatran etexilate għal medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem: Hu rakkomandat li tistenna 12-il siegħa wara l-aħħar doża qabel ma taqleb minn dabigatran etexilate għal medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem (ara sezzjoni 4.5).

Medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem għal dabigatran etexilate:

Il-medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem għandha titwaqqaf u dabigatran etexilate għandu jinbeda minn 0 sigħat sa sagħtejn qabel il-ħin li l-pazjent ikun imissu jieħu d-doża li jmiss tat- terapija alternattiva, jew fil-ħin tat-twaqqif f'każ ta' trattament kontinwu (eż. Eparina Mhux Frazzjonata (UFH – *Unfractionated Heparin*) gol-vina) (ara sezzjoni 4.5).

Trattament b' dabigatran etexilate għal antagonisti tal-Vitamina K (VKA – *Vitamin K antagonists*):

Pazjenti għandhom jibdeu VKA 3 ijiem qabel ma jitwaqqaf dabigatran etexilate. Minħabba li dabigatran etexilate jista' jkollu effett fuq il-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR – *international normalised ratio*), l-INR se jirrifletti ahjar l-effett ta' VKA biss wara li dabigatran etexilate jkun twaqqaf għal mill-inqas jumejn. Sa dak iż-żmien, il-valuri tal-INR għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

VKA għal dabigatran etexilate:

Il-VKA għandu jitwaqqaf. Dabigatran etexilate jista' jingħata hekk kif l-INR ikun ta' <2.0.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott medicinali hu għal użu orali.

Il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajru. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ ma' tazza ilma, biex tiffaċilita li jitwasslu fl-istonku.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jiffthux il-kapsula, għax dan jista' jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Indeboliment sever tal-kliwi (CrCL < 30 mL/min) f'pazjenti adulti
- eGFR < 50 mL/min/1.73 m² f'pazjenti pedjatriċi
- Ħruġ ta' demm attiv u klinikament sinifikanti
- Leżjoni jew kondizzjoni, jekk ikkunsidrata fattur ta' riskju sinifikanti ta' ħruġ magġuri ta' demm. Dan jista' jinkludi ulċerazzjoni gastrointestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta' neoplazmi malinni f'riskju għoli ta' ħruġ ta' demm, korriment reċenti fil-moħħ jew fis-sinla

tad-dahar, operazzjoni reċenti fil-moħħ, fis-sinsla tad-dahar jew operazzjoni oftalmologika, emorraġija reċenti fil-kranju, variċi esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjovenuzi, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri intraspinali jew intracerebrali

- Trattament fl-istess hin bi kwalunkwe mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demmm oħrajn, eż. eparina mhux frazzjonata (UFH – *unfractionated heparin*), eparini b'piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ.), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ.), mediċini orali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm (warfarin, rivaroxaban, apixaban, eċċ.) ħlief f'ċirkustanzi speċifiċi. Dawn huma meta tibdel terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demmm ma' oħra (ara sezzjoni 4.2), meta UFH tingħata f' dozi meħtieġa biex iżzomm kateter f'vina ċentrali jew f'arterja miftuħ jew meta UFH tingħata waqt asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.5)
- Indeboliment tal-fwied jew mard tal-fwied li hu mistenni li jkollu xi impatt fuq is-sopravivenza
- Trattament fl-istess hin bl-inibituri qawwija ta' P-gp li ġejjin: ketoconazole sistemiku, cyclosporine, itraconazole, dronedarone u l-kombinazzjoni ta' doża fissa glecaprevir/pibrentasvir (ara sezzjoni 4.5).
- Valvs prostetiċi tal-qalb li jeħtieġu trattament kontra l-koagulazzjoni tad-demmm (ara sezzjoni 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju emorraġiku

Dabigatran etexilate għandu jintuża b'kawtela f'kondizzjonijiet b'riskju miżjud ta' hrug ta' demm jew bl-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi permezz ta' inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Il-hrug ta' demm jista' jseħħ fi kwalunkwe sit matul it-terapija. Tnaqqis mhux spjegat fl-emoglobina u/jew fl-ematokrit jew fil-pressjoni tad-demmm, għandu jwassal għal ftitxija għal sit minn fejn ikun qed inixxi d-demmm.

Għal pazjenti adulti f'sitwazzjonijiet ta' hrug ta' demm li jkun ta' theddida għall-hajja jew mhux ikkontrollat, meta jkun meħtieġ it-treġġiġh lura malajr tal-effett kontra l-koagulazzjoni ta' dabigatran, il-mediċina speċifika tat-treġġiġh lura idarucizumab hi disponibbli. L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma ġewx determinati f'pazjenti pedjatriċi.

L-emodijalisi tista' tneħhi dabigatran. Għal pazjenti adulti, demm shiħ frisk jew plażma friska ffriżata, koncentrazzjoni tal-fattur tal-koagulazzjoni (attivat jew mhux attivat), fattur VIIa rikombinanti jew koncentrat tal-plejtlits huma għażliet possibbli oħrajn (ara wkoll sezzjoni 4.9).

L-użu ta' inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits bħal clopidogrel u acetylsalicylic acid (ASA) jew mediċini mhux steroidi kontra l-infjammazzjoni (NSAID – *non steroidal antiinflammatory drugs*), kif ukoll il-preżenza ta' esofagite, gastrite jew rifluss gastroesofagali jżidu r-riskju ta' hrug ta' demm gastrointestinali.

Fatturi ta' riskju

Tabella 3 turi fil-qosor fatturi li jistgħu jżidu r-riskju emorraġiku.

Tabella 3: Fatturi li jistgħu jżidu r-riskju emorraġiku.

	Fattur ta' riskju
Fatturi farmakodinamiċi u kinetiċi	Età ta' ≥ 75 sena

Fatturi li jżidu l-livelli ta' dabigatran fil-plażma	<p><u>Maġġuri:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ineboliment moderat tal-kliewi f'pazjenti adulti (CrCL 30-50 mL/min) • Inibituri qawwija ta' P-gp (ara sezzjoni 4.3 u 4.5) • Komedikazzjoni b'inibitur hafif sa moderat ta' P-gp (eż. amiodarone, verapamil, quinidine u ticagrelor; ara sezzjoni 4.5) <p><u>Minuri:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Piż tal-ġisem baxx (<50 kg) f'pazjenti adulti
Interazzjonijiet farmakodinamiċi (ara sezzjoni 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA u inibituri oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlits bħal clopidogrel • NSAIDs • SSRIs jew SNRIs • Prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jindebbolixxu l-emostasi
Mard/proċeduri b'riskji emorraġiċi speċjali	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi kongenitali jew miksuba fil-koagulazzjoni • Tromboċitopenija jew difetti funzjonali tal-plejtlits • Bijopsija reċenti, trawma maġġuri • Endokardite kkawżata minn batterja • Esofagite, gastrite jew rifluss gastroesofagali

Data limitata hija disponibbli f'pazjenti adulti li jiżnu < 50 kg (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' dabigatran etexilate flimkien ma' inibituri ta' P-gp ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriċi iżda jista' jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.5).

Prekawzjonijiet u mmaniġġjar tar-riskju emorraġiku

Għall-immaniġġjar ta' komplikazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm, ara wkoll sezzjoni 4.9.

Evalwazzjoni tal-benefiċċju u tar-riskju

Il-preżenza ta' leżjonijiet, kondizzjonijiet, proċeduri u/jew trattament farmakoloġiku (bħal NSAIDs, mediċini kontra l-plejtlits, SSRIs u SNRIs, ara sezzjoni 4.5), li jżidu b'mod sinifikanti r-riskju ta' ħruġ maġġuri ta' demm, teħtieġ evalwazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju u r-riskju. Dabigatran etexilate jrid jingħata biss jekk il-benefiċċju jiżboq ir-riskji ta' ħruġ ta' demm.

Hemm disponibbli *data* klinika limitata għal pazjenti pedjatriċi b'fatturi ta' riskju, inklużi pazjenti b'meningite attiva, enċefalite u axxess fil-kranju (ara sezzjoni 5.1). F'dawn il-pazjenti, dabigatran etexilate għandu jingħata biss jekk il-benefiċċju mistenni jiżboq ir-riskji ta' ħruġ ta' demm.

Sorveljanza klinika mill-qrib

Osservazzjoni mill-qrib għal sinjali ta' ħruġ ta' demm jew anemija hija rakkomandata matul il-perjodu kollu tat-trattament, speċjalment jekk il-fatturi ta' riskju jkunu kkombinati (ara tabella 3 hawn fuq). Għandu jkun hemm attenzjoni partikulari meta dabigatran etexilate jingħata flimkien ma' verapamil, amiodarone, quinidine jew clarithromycin (inibituri ta' P-gp) u b'mod partikulari meta jseħh ħruġ ta' demm, speċjalment f'pazjenti li jkollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqsa (ara sezzjoni 4.5).

Osservazzjoni mill-qrib għal sinjali ta' ħruġ ta' demm hija rakkomandata f'pazjenti ttrattati fl-istess

waqt b'NSAIDs (ara sezzjoni 4.5).

Twaqqif ta' dabigatran etexilate

Pazjenti li jiżviluppaw insuffiċjenza akuta tal-kliewi jridu jwaqqfu dabigatran etexilate (ara wkoll sezzjoni 4.3).

Meta jseħħ hruġ ta' demm sever, it-trattament għandu jitwaqqaf, is-sors ta' hruġ ta' demm għandu jkun investigat u f'pazjenti adulti jista' jiġi kkunsidrat użu tas-sustanza speċifika tat-treġġiġ lura (idarucizumab). L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma għewx determinati f'pazjenti pedjatriċi. L- emodjalisi tista' tneħhi dabigatran.

Użu ta' inibituri tal-pompa tal-protoni

L-għoti ta' inibitur tal-pompa tal-protoni (PPI – *proton-pump inhibitor*) jista' jiġi kkunsidrat biex jipprevjeni hruġ ta' demm GI. F'każ ta' pazjenti pedjatriċi għandhom jiġu segwiti rakkomandazzjonijiet ta' tikkettar lokali għall-inibituri tal-pompa tal-protoni.

Parametri tal-koagulazzjoni tal-laboratorju

Għalkemm generalment dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' monitoraġġ antikoagulanti ta' rutina, il-kejl tal-antikoagulazzjoni marbuta ma' dabigatran jista' jkun utli biex tiġi osservata espożizzjoni għolja eċċessiva għal dabigatran fil-preżenza ta' fatturi addizzjonali ta' riskju. Il-hin ta' thrombin dilwit (dTT – *diluted thrombin time*), il-hin tat-tagħqid ta' demm ta' ecarin (ECT – *ecarin clotting time*) u l-hin ta' tromboplastin parzjali attivat (aPTT – *activated partial thromboplastin time*) jistgħu jipprovdu informazzjoni utli, iżda r-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela minhabba varjabilità bejn it-testijiet (ara sezzjoni 5.1).

It-test tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR – *International Normalised Ratio*) mhux affidabbli f'pazjenti fuq dabigatran etexilate u židiet pożittivi foloz ta' INR għew irrappurtati. Għalhekk, it-testijiet tal-INR m'għandhomx jitwettqu.

Tabella 4 turi l-limiti tat-test tal-koagulazzjoni fil-livell minimu għall-pazjenti adulti li jistgħu jiġu assoċjati ma' žieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm. Il-limiti rispettivi għall-pazjenti pedjatriċi mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 4: Limiti tat-test tal-koagulazzjoni fil-livell minimu għall-pazjenti adulti li jistgħu jiġu assoċjati ma' žieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm.

Test (valur minimu)	Limitu
dTT [ng/mL]	> 67
ECT [x darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal]	L-ebda <i>data</i>
aPTT [x darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal]	> 1.3
INR	M'għandux jitwettaq

Użu ta' prodotti mediċinali fibrinolitici għat-trattament ta' puplesija iskemika akuta

L-użu ta' prodotti mediċinali fibrinolitici għat-trattament ta' puplesija iskemika akuta jista' jiġi kkunsidrat jekk il-pazjent ikollu dTT, ECT jew aPTT li ma jaqbx il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN – *upper limit of normal*) skont il-medda ta' referenza lokali.

Operazzjoni u interventi

Pazjenti fuq dabigatran etexilate li jkollhom operazzjoni jew proċeduri invażivi huma f'riskju miżjud ta' hruġ ta' demm. Għalhekk, interventi kirurġici jista' jkollhom bżonn it-twaqqif temporanju ta' dabigatran etexilate.

Għandu jkun hemm kawtela meta t-trattament jitwaqqaf temporanjament għal interventi, u huwa ġġustifikat monitoraġġ tal-attività kontra l-koagulazzjoni tad-demm. It-tneħhija ta' dabigatran

f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi tista' tiehu aktar żmien (ara sezzjoni 5.2). Dan għandu jiġi kkunsidrat qabel kwalunkwe proċedura. F'kazijiet bħal dawn, test tal-koagulazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1) jista' jgħin biex jiddetermina jekk l-emostasi għadhiex indebolita.

Operazzjoni ta' emerġenza jew proċeduri urġenti

Dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf temporanjament. Meta jkun meħtieġ it-treġġiġh lura malajr tal-effett kontra l-koagulazzjoni, il-medicina speċifika tat-treġġiġh lura (idarucizumab) għal dabigatran hi disponibbli għall-pazjenti adulti. L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma ġewx determinati f'pazjenti pedjatriċi. L-emodijalisi tista' tneħhi dabigatran.

It-terapija tat-treġġiġh lura ta' dabigatran tesponi lill-pazjenti għar-riskju trombotiku tal-marda sottostanti tagħhom. It-trattament b'dabigatran etexilate jista' jerga' jinbeda 24 siegħa wara l-għoti ta' idarucizumab, jekk il-pazjent ikun klinikament stabbli u tkun inkisbet emostasi adegwata.

Operazzjoni/interventi subakuti

Dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf temporanjament. Operazzjoni/intervent għandhom jiġu ttardjati jekk ikun possibbli b'mill-inqas 12-il siegħa wara l-aħħar doża. Jekk l-operazzjoni ma tkunx tista' tiġi ttardjata, ir-riskju ta' hruġ ta' demm jista' jiżjed. Dan ir-riskju ta' hruġ ta' demm għandu jintiżen kontra l-urġenza tal-intervent.

Operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel

Jekk ikun possibbli, dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi. F'pazjenti li jkunu f'riskju ogħla ta' hruġ ta' demm jew f'operazzjoni maġġuri fejn emostasi kompluta tista' tkun meħtieġa, ikkunsidra li twaqqaf dabigatran etexilate minn jumejn sa 4 ijiem qabel l-operazzjoni.

Tabella 5 turi fil-qosor ir-regoli għat-twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għal pazjenti adulti.

Tabella 5: Regoli għat-twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għal pazjenti adulti

Funzjoni tal-kliewi (CrCL f'mL/min)	Half-life stmata (sigħat)	Dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf qabel operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel	
		Riskju għoli ta' hruġ ta' demm jew operazzjoni maġġuri	Riskju standard
≥ 80	~ 13	jumejn qabel	24 siegħa qabel
≥ 50 < 80	~ 15	jumejn sa 3 ijiem qabel	jum sa jumejn qabel
≥ 30 < 50	~ 18	4 ijiem qabel	jumejn sa 3 ijiem qabel (>48 siegħa)

Ir-regoli għal twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għall-pazjenti pedjatriċi huma miġbura fil-qosor fit-tabella 6.

Tabella 6: Regoli għal twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għal pazjenti pedjatriċi

Funzjoni tal-kliewi (eGFR f'mL/min/1.73 m ²)	Waqf dabigatran qabel operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel
> 80	24 siegħa qabel
50 – 80	jumejn qabel
< 50	Dawn il-pazjenti ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.3).

Loppju fis-sinsla tad-dahar/loppju epidurali/titqiba fis-sinsla tad-dahar

Proċeduri bħal loppju fis-sinsla tad-dahar jista' jkollhom bżonn ta' funzjoni emostatika sħiħa.

Ir-riskju ta' ematoma fis-sinsla tad-dahar jew ematoma epidurali jista' jiddied f'kazijiet ta' titqib trawmatiku jew ripetut, u mill-użu fit-tul ta' kateters epidurali. Wara t-tneħħija ta' kateter, għandu jkun hemm intervall ta' mill-inqas sagħtejn qabel l-għoti tal-ewwel doża ta' dabigatran etexilate. Dawn il-pazjenti jeħtieġu osservazzjoni frekwenti għal sinjali u sintomi newroloġiċi ta' ematoma fis- sinsla tad-dahar jew ematoma epidurali.

Faži ta' wara l-operazzjoni

Dabigatran etexilate għandu jerga' jinbeda wara l-proċedura invażiva jew intervent kirurġiku malajr kemm jista' jkun, sakemm is-sitwazzjoni klinika tkun tippermetti u tkun giet stabbilita emostasi adegwata.

Pazjenti li jkunu f'riskju ta' hruġ ta' demm jew pazjenti li jkunu f'riskju ta' espożizzjoni eċċessiva, b'mod speċjali pazjenti b'funzjoni tal-kliwi mnaqqsa (ara wkoll tabella 3), għandhom jiġu ttrattati b'kawtela (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Pazjenti b'riskju għoli ta' mortalità kirurġika u b'fatturi ta' riskju intrinziċi għal avvenimenti tromboemboliċi

Hemm *data* limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal dabigatran etexilate disponibbli f'dawn il-pazjenti, u għalhekk għandhom jiġu ttrattati b'attenzjoni.

Operazzjoni minħabba ksur fil-ġenbejn

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' dabigatran etexilate f'pazjenti li jkollhom operazzjoni minħabba ksur fil-ġenbejn. Għalhekk, it-ttrattament mhuwiex rakkommandat.

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'livell għoli ta' enzimi tal-fwied ta' > 2 ULN kienu esklużi fl-istudji ewlenin. M'hemm l-ebda esperjenza ta' trattament disponibbli għal din is-sottopopolazzjoni ta' pazjenti, u għalhekk, l-użu ta' dabigatran etexilate mhux rakkommandat f'din il-popolazzjoni. Indeboliment tal-fwied jew mard tal-fwied li jkunu mistennija li jkollhom kwalunkwe impatt fuq is-sopravivenza huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjoni ma' indutturi ta' P-gp

L-għoti fl-istess ħin ta' indutturi ta' P-gp hu mistenni li jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma, u għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Pazjenti bis-sindrome antifosfolipid

Antikoagulanti Orali b'azzjoni diretta (DOACs) inklużi dabigatran etexilate mhumiex rakkommandati għal pazjenti bi storja ta' trombozi li huma dijanjostikati bis-sindrome antifosfolipid. B'mod partikolari għal pazjenti li huma tripli pożittivi (għal antikoagulanti ta' lupus, antikorpi ta' antikardjolipin u antikorpi ta' kontra l-beta 2-glikoproteina I), il-kura b'DOACs tista' tiġi assoċjata ma' rati miżjuda ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti meta mqabbla mat-terapija b'antagonist ta' vitamina K.

Pazjenti b'Kancer Attiv (VTE fit-tfal)

Hemm *data* limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal pazjenti pedjatriċi b'kancer attiv.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal xi pazjenti pedjatriċi speċifiċi ħafna, eż. pazjenti b'mard tal-musrana ż-żgħira fejn l-assorbiment jista' jkun affettwat, għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' sustanza kontra il-koagulazzjoni tad-demm b'rotta ta' għoti parenterali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet tat-trasportatur

Dabigatran etexilate huwa substrat għat-trasportatur tal-effluss P-gp. L-għoti fl-istess ħin ta' inibituri ta' P-gp (ara tabella 7) hu mistenni li jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma.

Jekk ma jkunx deskritt speċifikament mod ieħor, sorveljanza klinika mill-qrib (li tfittex sinjali ta' ħruġ ta' demm jew anemija) hi meħtieġa meta dabigatran jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' P-gp. F'kombinazzjoni ma' xi inibituri ta' P-gp jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.4 u 5.1).

Tabella 7: Interazzjonijiet tat-trasportatur

<u>Inibituri ta' P-gp</u>	
<i>L-użu fl-istess ħin huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3)</i>	
Ketoconazole	Ketoconazole żied il-valuri totali tal-AUC _{0-∞} u s-C _{max} ta' dabigatran bi 2.38 darba u 2.35 darba, rispettivament, wara doża orali waħda ta' 400 mg, u bi 2.53 darba u 2.49 darba, rispettivament, wara li nġhatat doża orali multipla ta' 400 mg ketoconazole darba kuljum.
Dronedarone	Meta dabigatran etexilate u dronedarone ingħataw fl-istess ħin, il-valuri totali tal-AUC _{0-∞} u C _{max} ta' dabigatran żiedu b'madwar 2.4 darbiet u 2.3 darbiet rispettivament, wara dożagġ multipli ta' 400 mg dronedarone bid, u b'madwar 2.1 darbiet u 1.9 darbiet, rispettivament, wara doża waħda ta' 400 mg.
Itraconazole, cyclosporine	Ibbażat fuq riżultati <i>in vitro</i> jista' jkun mistenni effett simili bħal b'ketoconazole.
Glecaprevir / pibrentasvir	L-użu ta' dabigatran etexilate flimkien mal-kombinazzjoni ta' doża fissa tal-inibituri ta' P-gp glecaprevir/pibrentasvir intwera li jżid l-esponiment għal dabigatran u jista' jżid ir-riskju ta' fsada.
<i>L-użu fl-istess ħin mhux rakkomandat</i>	
Tacrolimus	Instab li tacrolimus <i>in vitro</i> għandu livell simili ta' effett inibitorju fuq P-gp bħal dak li ġie osservat b'itraconazole u cyclosporine. Dabigatran etexilate ma ġiex studjat klinikament flimkien ma' tacrolimus. Madankollu, <i>data</i> klinika limitata b'substrat ieħor ta' P-gp (everolimus) tissuggerixxi li l-inibizzjoni ta' P-gp b'tacrolimus hija aktar dgħajfa minn dik osservata b'inibituri qawwija ta' P-gp.
<i>Għandu jkun hemm kawtela f'każ ta' użu fl-istess ħin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4)</i>	
Verapamil	Meta dabigatran etexilate (150 mg) ingħata flimkien ma' verapamil orali, is-C _{max} u l-AUC ta' dabigatran żiedu, iżda l-kobor ta' din il-bidla jvarja skont il-ħin tal-għoti u l-formulazzjoni ta' verapamil (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). L-akbar żieda fl-espożizzjoni għal dabigatran kienet osservata bl-ewwel doża ta' formulazzjoni ta' verapamil li terhi l-medicina b'mod immedjat, mogħtija siegħa qabel it-teħid ta' dabigatran etexilate (żieda tas-C _{max} b'madwar 2.8 darbiet u tal-AUC b'madwar 2.5 darbiet). L-effett tnaqqas b'mod progressiv bl-għoti ta' formulazzjoni li terhi l-medicina bil-mod (żieda tas-C _{max} b'madwar 1.9 darbiet u tal-AUC b'madwar 1.7 darbiet) jew l-għoti ta' doži multipli ta' verapamil (żieda tas-C _{max} b'madwar 1.6 darbiet u tal-AUC b'madwar 1.5 darbiet). Ma kien hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti osservata meta verapamil ingħata sagħtejn wara dabigatran etexilate (żieda tas-C _{max} b'madwar 1.1 darbiet u tal-AUC b'madwar 1.2 darbiet). Dan huwa spjegat mill-assorbiment komplut ta'

	dabigatran wara sagħtejn.
Amiodarone	Meta dabigatran etexilate ngħata flimkien ma' doża orali waħda ta' 600 mg ta' amiodarone, il-medda u r-rata tal-assorbiment ta' amiodarone u tal-metabolit attiv tiegħu DEA essenzjalment ma nbidlux. L-AUC u s-C _{max} ta' dabigatran żdiedu b'madwar 1.6 darbjet u 1.5 darbjet, rispettivament. Minħabba l-half-life twila ta' amiodarone, il-potenzjal ta' interazzjoni jista' jeżisti għal gimghat wara t-twaqqif ta' amiodarone (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
Quinidine	Quinidine ngħata bħala doża ta' 200 mg kull sagħtejn sa doża totali ta' 1,000 mg. Dabigatran etexilate ngħata darbtejn kuljum fuq perjodu ta' 3 ijiem konsekuttivi, fit-3 rd jum bi jew mingħajr quinidine. L-AUC _{τ,ss} u s-C _{max,ss} ta' dabigatran żdiedu bħala medja b'1.53 darba u 1.56 darba, rispettivament bl-użu fl-istess hin ta' quinidine (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
Clarithromycin	Meta clarithromycin (500 mg darbtejn kuljum) ingħata flimkien ma' dabigatran etexilate lill-voluntiera f' saħħithom, kienet osservata żieda tal-AUC b'madwar 1.19-il darba u tas-C _{max} b'madwar 1.15-il darba.
Ticagrelor	Meta doża waħda ta' 75 mg dabigatran etexilate giet mogħtija fl-istess waqt ma' doża għolja tal-bidu ta' 180 mg ta' ticagrelor, l-AUC u s-C _{max} ta' dabigatran żdiedu b'1.73 darba u 1.95 darba, rispettivament. Wara dozi multipli ta' ticagrelor 90 mg b.i.d. iż-żieda fl-esponiment għal dabigatran kienet ta' 1.56 darba u 1.46 darba għas-C _{max} u l-AUC rispettivament. L-għoti fl-istess hin ta' doża għolja tal-bidu ta' 180 mg ta' ticagrelor u 110 mg ta' dabigatran etexilate (fi stat fiss) zied l-AUC _{τ,ss} u s-C _{max,ss} ta' dabigatran b'1.49 darba u 1.65 darba, rispettivament, meta mqabbel ma' dabigatran etexilate mogħti waħdu. Meta doża għolja tal-bidu ta' 180 mg ta' ticagrelor ingħatat sagħtejn wara 110 mg ta' dabigatran etexilate (fi stat fiss), iż-żieda tal-AUC _{τ,ss} u s-C _{max,ss} ta' dabigatran naqset għal 1.27 darba u 1.23 darba, rispettivament, meta mqabbla ma' dabigatran etexilate mogħti waħdu. Dan it-tehid mhux fl-istess hin huwa l-għoti rakkomandat għall-bidu ta' ticagrelor b'doża għolja tal-bidu. L-għoti fl-istess hin ta' 90 mg ta' ticagrelor b.i.d. (doża ta' manteniment) ma' 110 mg ta' dabigatran etexilate zied l-AUC _{τ,ss} u s-C _{max,ss} aġġustati ta' dabigatran b'1.26 darba u 1.29 darba, rispettivament, meta mqabbel ma' dabigatran etexilate mogħti waħdu.
Posaconazole	Posaconazole jinibixxi wkoll P-gp sa ċertu punt iżda ma ġiex studjat klinikament. Għandu jkun hemm kawtela meta dabigatran etexilate jingħata flimkien ma' posaconazole.
Indutturi ta' P-gp	
<i>L-użu fl-istess hin għandu jiġi evitat.</i>	

eż. rifampicin, St. John's wort (Hypericum perforatum), carbamazepine, jew phenytoin	L-ġhoti fl-istess ħin huwa mistenni li jirriżulta fi tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' dabigatran. Dożaġġ minn qabel tal- <i>probe inducer</i> rifampicin b'doża ta' 600 mg darba kuljum għal 7 ijiem naqqas il-massimu ta' dabigatran totali u l-espożizzjoni totali b'65.5% u 67%, rispettivament. L-effett li jinduċi tnaqqas u dan irriżulta f'espożizzjoni għal dabigatran li kienet qrib dik ta' referenza sa jum 7 wara l-waqfien tat-trattament b'rifampicin. Ma kienet osservata l-ebda żieda addizzjonali fil-bijodisponibilità wara li kienu għaddew 7 ijiem oħra.
<u>Inibituri ta' protease bħal ritonavir</u>	
<i>L-użu fl-istess ħin mhux rakkomandat</i>	
eż. ritonavir u l-kombinazzjonijiet tiegħu ma' inibituri oħra tal-protease	Dawn jaffettwaw P-gp (bħala inibitur jew bħala induttur). Ma ġewx studjati u għalhekk mhumiex rakkomandati għal trattament fl-istess ħin ma' dabigatran etexilate.
<u>Substrat ta' P-gp</u>	
Digoxin	Fi studju li sar fuq 24 persuna f'saħħitha, meta dabigatran etexilate nġhata flimkien ma' digoxin, ma kien osservat l-ebda tibdil fuq digoxin u l-ebda tibdil klinikament rilevanti fuq l-espożizzjoni għal dabigatran.

Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem u prodotti mediċinali kontra l-aggregazzjoni tal-plejtlits

M'hemmx esperjenza jew hemm esperjenza limitata biss bit-trattamenti li ġejjin li jistgħu jżidu r-riskju ta' ħruġ ta' demm meta jintużaw fl-istess ħin ma' dabigatran etexilate: mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem bħal eparina mhux frazzjonata (UFH – *unfractionated heparin*), eparini b'piż molekulari baxx (LMWH – *low molecular weight heparins*), u derivattivi tal-eparina (fondaparinux, desirudin), prodotti mediċinali trombolitiċi, u antagonisti tal-vitamina K, rivaroxaban jew mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem orali oħrajn (ara sezzjoni 4.3), u prodotti mediċinali kontra l-aggregazzjoni tal-plejtlits bħal antagonisti tar-riċettur GPIIb/IIIa, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, dextran, u sulfipyrazone (ara sezzjoni 4.4).

UFH jista' jingħata b'doži meħtieġa biex jinżamm kateter f'vina ċentrali jew f'arterja miftuħ jew waqt asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.3).

Tabella 8: Interazzjonijiet ma' mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem u prodotti mediċinali kontra l-aggregazzjoni tal-plejtlits

NSAIDs	NSAIDs li jingħataw għal analġesija ta' żmien qasir ġew murija li mhumiex marbuta ma' żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm meta jingħataw flimkien ma' dabigatran etexilate. B'użu kroniku fi studju kliniku ta' fażi III li qabblet dabigatran ma' warfarin għall-prevenzjoni ta' puplesija f'pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atriju (RE-LY), l-NSAIDs ziedu r-riskju ta' ħruġ ta' demm b'madwar 50 % kemm b'dabigatran etexilate kif ukoll b'warfarin.
Clopidogrel	F'voluntiera rġiel żgħażaġh f'saħħithom, l-ġhoti fl-istess ħin ta' dabigatran etexilate u clopidogrel ma rriżulta fl-ebda titwil addizzjonali fil-ħinijiet ta' ħruġ ta' demm kapillari meta mqabbel ma' terapija li fiha clopidogrel jingħata waħdu. Flimkien ma' dan, l-AUC _{τ,ss} u s-C _{max,ss} ta' dabigatran u l-kejl tal-koagulazzjoni għall-effett ta' dabigatran jew l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits bħala kejl tal-effett ta' clopidogrel, baqgħu essenzjalment mhux mibdula meta tqabblu trattament ikkombinat u t-trattamenti rispettivi b'mediċina waħda. B'doża għolja tal-bidu ta' 300 mg jew 600 mg clopidogrel, l-AUC _{τ,ss} u C _{max,ss} ta' dabigatran żiedu b'madwar 30-40 % (ara sezzjoni 4.4).

ASA	L-ġhoti flimkien ta' ASA u 150 mg ta' dabigatran etexilate darbtejn kuljum jista' jżid ir-riskju ta' kwalunkwe hrug ta' demm minn 12 % għal 18 % u 24 % b'81 mg u 325 mg ASA, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).
LMWH	L-użu fl-istess hin ta' LMWHs, bħal enoxaparin u dabigatran etexilate ma' għieq mistharregg speċifikament. Wara li t-trattament inbidel minn trattament ta' 3 ijiem b'40 mg enoxaparin s.c. darba kuljum, 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' enoxaparin, l-espożizzjoni għal dabigatran kienet ftit aktar baxxa minn dik wara l-ġhoti ta' dabigatran etexilate (doża waħda ta' 220 mg) waħdu. Attività oġġla kontra FXa/FIIa għet osservata wara l-ġhoti ta' dabigatran etexilate bi trattament minn qabel b' enoxaparin meta mqabbla ma' dik wara trattament b' dabigatran etexilate waħdu. Dan hu kkunsidrat li jiġri minħabba l-effett <i>carry-over</i> ta' trattament b' enoxaparin, u huwa meqjus bħala li mhuwiex klinikament rilevanti. Testijiet oħrajn ta' antikoagulazzjoni relatati ma' dabigatran ma' nbidlux b' mod sinifikanti bi trattament minn qabel b' enoxaparin.

Interazzjonijiet oħra

Tabella 9: Interazzjonijiet oħra

<u><i>Inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs – selective serotonin re-uptake inhibitors) jew inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs – selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors)</i></u>	
SSRIs, SNRIs	SSRIs u SNRIs ziedu r-riskju ta' hrug ta' demm fil-gruppi kollha ta' trattament ta' studju kliniku ta' fażi III li qabblat dabigatran ma' warfarin għall-prevenzjoni ta' puplesija f' pazjenti b' fibrillazzjoni atrijali (RE-LY).
<u><i>Sustanzi li jinfluwenzaw il-pH gastrika</i></u>	
Pantoprazole	Meta dabigatran etexilate ngħata flimkien ma' pantoprazole, kien osservat tnaqqis fl-AUC ta' dabigatran ta' madwar 30 %. Pantoprazole u inibituri tal-pompa tal-protoni (PPI – <i>proton-pump inhibitors</i>) oħrajn ingħataw flimkien ma' dabigatran etexilate fi provi kliniċi, u ma' deherx li trattament fl-istess hin b' PPI inaqqas l-effikaċja ta' dabigatran etexilate.
Ranitidine	L-ġhoti ta' ranitidine flimkien ma' dabigatran etexilate ma' kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-ammont ta' assorbiment ta' dabigatran.

Interazzjonijiet marbuta mal-profil metaboliku ta' dabigatran etexilate u dabigatran

Dabigatran etexilate u dabigatran mhumiex metabolati mis-sistema taċ-ċitokrom P450 u 'għandhom l-ebda effetti *in vitro* fuq l-enzimi taċ-ċitokrom P450 tal-bniedem. Għalhekk, interazzjonijiet relatati tal-prodott mediċinali mhumiex mistennija b' dabigatran.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f' adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jevitaw li joħorġu tqal waqt it-trattament bi dabigatran etexilate.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' dabigatran etexilate f' nisa tqal.

Studji f' animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bniedem mhumiex magħruf. Dabigatran etexilate m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma' jkunx hemm bżonn ċar.

Treddigh

M'hemm l-ebda *data* klinika dwar l-effett ta' dabigatran fuq trabi li jkunu qed jerdghu. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament bi dabigatran etexilate.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-bniedem.

Fi studji fuq l-annimali, ġie osservat effett fuq il-fertilità tan-nisa fis-sura ta' tnaqqis fl-impjantazzjonijiet u żieda fit-telf ta' qabel l-impjantazzjonib' doża ta' 70 mg/kg (li tirrappreżenta livell ta' espożizzjoni tal-plażma ta' 5 darbiet oġhla meta mqabbel mal-pazjenti). Ma ġew osservati l-ebda effetti oħra fuq il-fertilità tan-nisa. Ma kien hemm l-ebda influwenza fuq il-fertilità tal-irġiel. B' doži li kienu tossiċi għall-ommijiet (li jirrappreżentaw livell ta' espożizzjoni tal-plażma minn 5 sa 10 darbiet oġhla meta mqabbel mal-pazjenti), ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u fil-vijabilità tal-embriju u l-fetu flimkien ma' żieda fil-varjazzjonijiet tal-fetu, fil-firien u fil-fniek. Fl-istudju ta' qabel u wara t-twelid, kienet osservata żieda fil-mortalità tal-fetu b' doži li kienu tossiċi għall-ommijiet (doża li tikkorrispondi għal-livell ta' espożizzjoni tal-plażma li huwa 4 darbiet oġhla minn dak osservat fil-pazjenti).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dabigatran etexilate m'għandu l-ebda effett jew f'it li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Dabigatran etexilate ġie evalwat fi provi kliniċi globali f' madwar 64 000 pazjent; li minnhom madwar 35 000 pazjent ġew ittrattati b' dabigatran etexilate.

Fi studji dwar il-prevenzjoni ta' VTE kkontrollati b' mod attiv 6,684 pazjent kienu ttrattati b' 150 mg jew 220 mg ta' dabigatran etexilate kuljum.

L-aktar avveniment li kien irrappurtat b' mod komuni huwa ħruġ ta' demm li seħħ f' madwar 14 % tal-pazjenti; il-frekwenza ta' ħruġ ta' demm maġġuri (li jinkludi ħruġ ta' demm mis-sit tal-ferita) huwa ta' inqas minn 2 %.

Għalkemm bi frekwenza rari fil-provi kliniċi fi studji kliniċi, ħruġ ta' demm maġġuri jew sever jista' jseħħ u, irrispettivament mill-post fejn isehh, jista' jwassal għal riżultati li jikkawżaw diżabilità, ikunu ta' periklu għall-ħajja jew anki fatali.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Tabella 10 turi r-reazzjonijiet avversi kklassifikati skont kategoriji tal-Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi (SOC – *System Organ Class*) u l-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux maġħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 10: Reazzjonijiet avversi

SOC / Terminu ppreferut.	Frekwenza
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Tnaqqis fl-emoglobina	Komuni
Anemija	Mhux komuni
Tnaqqis fl-ematokrit	Mhux komuni

Tromboċitopenija	Rari
Newtropenija	Mhux magħruf
Agranuloċitosi	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	
Sensittività eċċessiva għall-medicina	Mhux komuni
Reazzjoni anafilattika	Rari
Angjoedima	Rari
Urtikarja	Rari
Raxx	Rari
Ħakk	Rari
Bronkospažmu	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	
Emorraġija fil-kranju	Rari
Disturbi vaskulari	
Ematoma	Mhux komuni
Emorraġija mill-ferita	Mhux komuni
Emorraġija	Rari
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Epistassi	Mhux komuni
Emoptisi	Rari
Disturbi gastrointestinali	
Emorraġija gastrointestinali	Mhux komuni
Emorraġija mir-rektum	Mhux komuni
Emorraġija tal-murliti	Mhux komuni
Dijarea	Mhux komuni
Dardir	Mhux komuni
Rimettar	Mhux komuni
Ulċera gastrointestinali, li tinkludi ulċera esofagali	Rari
Gastroesofaġite	Rari
Marda ta' rifluss gastroesofagali	Rari
Ugħigh ta' zaqq	Rari
Dispepsja	Rari
Disfaġja	Rari
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Funzjoni tal-fwied anormali/Test tal-funzjoni tal-fwied anormali	Komuni
Żieda ta' alanine aminotransferase	Mhux komuni
Żieda ta' aspartate aminotransferase	Mhux komuni
Żieda tal-enzimi tal-fwied	Mhux komuni
Iperbilirubinemija	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Emorraġija mill-ġilda	Mhux komuni
Alopeċja	Mhux magħruf
Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Emartroži	Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Emorraġija ġenitouroloġika, li tinkludi ematurja	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni	Rari
Emorraġija fis-sit tal-kateter	Rari
Tisfija bid-demm	Rari
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Emorraġija trawmatika	Mhux komuni
Ematoma wara l-proċedura	Mhux komuni

Emorraġija wara l-proċedura	Mhux komuni
Tisfija wara l-proċedura	Mhux komuni
Tnixxija mill-ferita	Mhux komuni
Emorraġija fil-sit tal-inċiżjoni	Rari
Anemija wara l-operazzjoni	Rari
Proċeduri kirurġiċi u mediċi	
Tnixxija mill-ferita	Rari
Tnixxija wara l-proċedura	Rari

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm

Minħabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' dabigatran etexilate jista' jkun assoċjat ma' riskju akbar ta' ħruġ ta' demm li ma jidhirx jew li jkun evidenti minn kwalunkwe tessut jew organu. Is- sinjali, is-sintomi u s-severità (inkluż riżultat fatali) ivarjaw skont il-post u l-grad jew il-firxa tal-ħruġ ta' demm u/jew l-anemija. Fl-istudji kliniċi ħruġ ta' demm mill-mukuża (eż. gastrointestinali, ġenitourinarja) kien osservat b' mod aktar frekwenti waqt trattament fit-tul b' dabigatran etexilate meta mqabbel ma' trattament b' VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar fil- laboratorju tal-emoglobina/ematokrit huwa ta' valur biex jiġi identifikat ħruġ ta' demm li ma jidhirx. Ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jista' jiżdied f' ċerti gruppi ta' pazjenti eż. dawk il-pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliewi u/jew fuq trattament fl-istess ħin li jaffettwa l-emostasi jew b' inibituri qawwija ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4 Riskju emorraġiku). Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jiġu osservati bħala dgħufija, dehra pallida, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs, u xokk mhux spjegat.

Komplikazzjonijiet magħrufa ta' ħruġ ta' demm bħas-sindrome tal-kompartiment u insuffiċjenza akuta tal-kliewi minħabba ipoperfusjoni u nefropatija relatata mal-antikoagulanti f' pazjenti b' fatturi ta' riskju li jippredisponu ġew irrappurtati għal dabigatran etexilate. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġija għandha tiġi kkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni fi kwalunkwe pazjent ittrattat b' mediċina kontra l-koagulazzjoni tad-demm. Għal pazjenti adulti, sustanza ta' treġġiġħ lura speċifika għal dabigatran, idarucizumab, hija disponibbli f' każ ta' ħruġ ta' demm li ma jistax jiġi kkontrollat (ara Sezzjoni 4.9).

Tabella 11 turi n-numru (%) ta' pazjenti li kellhom ir-reazzjoni avversa ħruġ ta' demm matul il-perjodu ta' trattament fl-indikazzjoni prevenzjoni ta' VTE primarja wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa fiż-żewġ studji kliniċi importanti ħafna, skont id-doża.

Tabella 11: Numru (%) ta' pazjenti li kellhom ir-reazzjoni avversa ħruġ ta' demm

	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
Ittrattati	1,866(100.0)	1,825(100.0)	1,848(100.0)
Ħruġ ta' demm maġġuri	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Kull ħruġ ta' demm	258(13.8)	251(13.8)	247(13.4)

Agranuloċitosi u newtrogenija

Agranuloċitosi u newtrogenija ġew irrappurtati b' mod rari ħafna waqt l-użu ta' wara l-approvazzjoni ta' dabigatran etexilate. Peress li r-reazzjonijiet avversi huma rappurtati fl-ambjent ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, mhux possibbli li l-frekwenza tagħhom tiġi determinata b' mod affidabbli. Ir-rata ta' rappurtar kienet stmata bħala 7 avvenimenti għal kull miljun sena ta' pazjent għal agranuloċitosi u bħala 5 avvenimenti għal kull miljun sena ta' pazjent għal newtrogenija.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' dabigatran etexilate fit-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi giet studjata f'żewġ studji ta' fażi III (DIVERSITY u 1160.108). B'kollox, 328 pazjent pedjatriku ġew ittrattati b'dabigatran etexilate. Il-pazjenti rċivew dożi aġġustati għall-età u l-piż ta' formulazzjoni ta' dabigatran etexilate adattata għall-età.

B'mod globali, il-profil tas-sigurtà fit-tfal huwa mistenni li jkun l-istess bhal fl-adulti.

B'kollox, 26% tal-pazjenti pedjatriċi ttrattati b'dabigatran etexilate għal VTE u għall-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti kellhom reazzjonijiet avversi.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 12 turi r-reazzjonijiet avversi identifikati mill-istudji fit-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi. Dawn huma kklassifikati skont il-kategoriji tal-Klassifika tas- Sistemi u tal-Organi (SOC – *System Organ Class*) u l-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 12: Reazzjonijiet avversi

	Frekwenza
SOC / Terminu ppreferut.	Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Anemija	Komuni
Tnaqqis fl-emoglobina	Mhux komuni
Tromboċitopenija	Komuni
Tnaqqis fl-ematokrit	Mhux komuni
Newtrogenija	Mhux komuni
Agranuloċitosi	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	
Sensittività eċċessiva għall-medicina	Mhux komuni
Raxx	Komuni
Ħakk	Mhux komuni
Reazzjoni anafilattika	Mhux magħruf
Anġjoedima	Mhux magħruf
Urtikarja	Komuni
Bronkospazmu	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	
Emorraġija fil-kranju	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	
Ematoma	Komuni
Emorraġija	Mhux magħruf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Epistassi	Komuni
Emoptisi	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	
Emorraġija gastrointestinali	Mhux komuni
Uġiġħ ta' żaqq	Mhux komuni
Dijarea	Komuni
Dispepsja	Komuni
Nawseja	Komuni
Emorraġija mir-rektum	Mhux komuni
Emorraġija tal-murliti	Mhux magħruf

Ulċera gastrointestinali, li tinkludi ulċera esofagali	Mhux magħruf
Gastroesofaġite	Mhux komuni
Marda ta' rifluss gastroesofagali	Komuni
Rimettar	Komuni
Disfaġja	Mhux komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Funzjoni tal-fwied anormali/Test tal-funzjoni tal-fwied anormali	Mhux magħruf
Żieda ta' alanine aminotransferase	Mhux komuni
Żieda ta' aspartate aminotransferase	Mhux komuni
Żieda tal-enzimi tal-fwied	Komuni
Iperbilirubinemija	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Emorraġija mill-ġilda	Mhux komuni
Alopeċja	Komuni
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Emartroži	Mhux magħruf
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Emorraġija ġenitouroloġika, li tinkludi ematurja	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħruf
Emorraġija fis-sit tal-kateter	Mhux magħruf
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Emorraġija trawmatika	Mhux komuni
Emorraġija fis-sit tal-inċiżjoni	Mhux magħruf

Reazzjonijiet ta' hruġ ta' demm

Fiz-żewġ studji ta' fazi III fl-indikazzjoni ta' trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi, total ta' 7 pazjenti (2.1%) kellhom avvenimenti ta' hruġ ta' demm magġuri, 5 pazjenti (1.5%) kellhom avvenimenti ta' hruġ ta' demm klinikament rilevanti iżda mhux magġuri u 75 pazjent (22.9%) kellhom avvenimenti ta' hruġ ta' demm minuri. Il-frekwenza tal-avvenimenti ta' hruġ ta' demm b' mod globali kienet oġhla fil-grupp tal-akbar età (12 sa < 18-il sena: 28.6%) milli fil- gruppi ta' età iżgħar (twelid sa < sentejn: 23.3%; 2 sa < 12-il sena: 16.2%). Hruġ ta' demm magġuri jew sever, irrispettivament mill-post fejn isehh, jista' jwassal għal riżultati li jikkawżaw diżabilità, ikunu ta' periklu għall-ħajja jew anki fatali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz ta' HPRa Pharmacovigilance Websajt: www.hpra.ie.

4.9 Doża eċċessiva

Doži ta' dabigatran etexilate oġhla minn dawk rakkomandati, jesponu lill-pazjent għal zieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm.

F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, testijiet tal-koagulazzjoni jistgħu jgħinu biex jiġi determinat riskju ta' hruġ ta' demm (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Test ta' dTT kwantitattiv ikkalibrat jew kejl ripetut ta' dTT jippermetti t-tbassir tal-ħin li fih ser jintlaħqu ċerti livelli ta' dabigatran (ara sezzjoni 5.1), ukoll f'każ li jkunu nbdew miżuri addizzjonali, eż. id-djalisi.

Antikoagulazzjoni eċċessiva jista' jkollha bżonn ta' interruzzjoni tat-trattament b' dabigatran

etexilate. Minhabba li dabigatran jitneħħa l-biċċa l-kbira mill-kliwi, għandha tinżamm dijurezi adegwata. Billi t-twaħħil mal-proteina huwa baxx, dabigatran jista' jkun dializzat; hemm esperjenza klinika limitata biex turi l-benefiċċju ta' din il-metodoloġija fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 5.2).

Immaniġġjar ta' komplikazzjonijiet ta' hruġ ta' demm

F'każ ta' komplikazzjonijiet emorraġiċi, it-trattament b' dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf u s-sors ta' hruġ ta' demm għandu jkun investigat. Skont is-sitwazzjoni klinika trattament adattat ta' appoġġ, bħal emostasi kirurġika u sostituzzjoni tal-volum tad-demm, għandu jingħata fid-diskrezzjoni tat-tabib li jagħti riċetta.

Għal pazjenti adulti f' sitwazzjonijiet meta jkun meħtieġ it-treġġiġh lura malajr tal-effett kontra l-koagulazzjoni ta' dabigatran, hemm disponibbli l-medicina speċifika tat-treġġiġh lura (idarucizumab) li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' dabigatran. L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma ġewx determinati f' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4).

Koncentrati ta' fatturi tal-koagulazzjoni (attivati jew mhux attivati) jew Fattur VIIa rikombinanti, jistgħu jiġu kkunsidrati. Hemm xi evidenza sperimentali li tappoġġja r-rwol ta' dawn il-prodotti mediċinali li jreġġiġh lura l-effett antikoagulanti ta' dabigatran, iżda *data* dwar l-utilità tagħhom f' ambjenti kliniċi kif ukoll fuq ir-riskju possibbli ta' tromboemboliżmu *rebound* hija limitata hafna. It- testijiet tal-koagulazzjoni jistgħu ma jibqgħux affidabbli wara l-għoti ta' konċentrati ta' fatturi tal-koagulazzjoni ssuġġeriti. Għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jinterpreta dawn it-testijiet. Wiehed għandu jikkunsidra wkoll l-għoti ta' konċentrati tal-plejtlits f'każijiet fejn tkun preżenti tromboċitopenija jew ikunu ntużaw prodotti mediċinali kontra l-plejtlits li jaħdmu fit-tul. It-trattamenti sintomatiċi kollha għandhom jingħataw skont il-ġudizzju tat-tabib.

Skont id-disponibilità lokali, konsultazzjoni ma' espert tal-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta' hruġ ta' demm maġġuri.

5. PROPRIETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antitrombotiċi, inibituri diretti ta' thrombin, Kodiċi ATC: B01AE07.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dabigatran etexilate hu *prodrug* ta' molekula zġhira li ma juri l-ebda attività farmakoloġika. Wara l-għoti mill-ħalq, dabigatran etexilate ikun assorbit malajr u jinbidel għal dabigatran permezz ta' idrolisi kkatalizzata minn esterase fil-plażma u fil-fwied. Dabigatran huwa inibitur potenti, kompetittiv, reversibbli u dirett ta' thrombin, u huwa l-prinċipju attiv ewlieni fil-plażma. Minhabba li thrombin (serine protease) jippermetti l-bidla ta' fibrinogen għal fibrin waqt il-kaskata tal-koagulazzjoni, l-inibizzjoni tiegħu tipprevjeni l-iżvilupp ta' trombus. Dabigatran jinibixxi thrombin ħieles, thrombin imwaħħal mal-fibrin u l-aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunata minn thrombin.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vivo* u *ex vivo* fuq l-annimali wrew effikaċja antitrombotika u attività kontra l-koagulazzjoni ta' dabigatran wara l-għoti ġol-vina u ta' dabigatran etexilate wara l-għoti orali f' mudelli varji tat-trombozi fl-annimali.

Hemm korrelazzjoni ċara bejn il-koncentrazzjoni ta' dabigatran fil-plażma u l-grad tal-effett kontra l-koagulazzjoni, ibbażat fuq studji ta' fażi II. Dabigatran itawwal il-ħin ta' thrombin (TT – *thrombin time*), ECT, u aPTT.

It-test ta' TT dilwit (dTT – *diluted thrombin time*) kwantitattiv ikkalibrat jipprovdi stima tal-koncentrazzjoni fil-plażma ta' dabigatran li tista' titqabbel mal-koncentrazzjonijiet fil-plażma mistennija ta' dabigatran. Meta l-assaġġ ta' dTT ikkalibrat jagħti riżultat tal-koncentrazzjoni ta' dabigatran fil-plażma fil-limitu jew taħt il-limitu tal-kwantifikazzjoni, għandu jiġi kkunsidrat assaġġ addizzjonali tal-koagulazzjoni bħal TT, ECT jew aPTT.

L-ECT jista' jipprovdi kejl dirett tal-attività ta' inibituri diretti ta' thrombin.

It-test tal-aPTT huwa disponibbli hafna u jipprovdi indikazzjoni approssimattiva tal-intensità tal-antikoagulazzjoni miksuba b' dabigatran. Madankollu, it-test tal-aPTT għandu sensitività limitata u mhux adattat għal kwantifikazzjoni preċiża tal-effett antikoagulanti, speċjalment f'koncentrazzjonijiet għoljin ta' dabigatran fil-plażma. Għalkemm valuri għoljin ta' aPTT għandhom jiġu interpretati b'kawtela, valur għoli ta' aPTT jindika li l-pazjent hu antikoagulat.

Ġeneralment, jista' jiġi ssoportat li dan il-kejl tal-attività kontra l-koagulazzjoni jista' jirrifletti l-livelli ta' dabigatran u jista' jipprovdi gwida għall-evalwazzjoni tar-riskju ta' hrug ta' demm, i.e. li jaqbez in- 90 percentil tal-inqas livelli ta' dabigatran jew assaġġ tal-koagulazzjoni bħal aPTT imkejje fil-livell minimu (għal-limiti ta' aPTT ara sezzjoni 4.4, tabella 4) hu kkunsidrat li hu assoċjat ma' riskju miżjud ta' hrug ta' demm.

Prevenzjoni primarja ta' VTE f'operazzjoni ortopedika

Il-medja ġeometrika fi stat fiss (wara jum 3) tal-koncentrazzjoni massima ta' dabigatran fil-plażma, imkejla madwar 2 sigħat wara l-ghoti ta' 220 mg ta' dabigatran etexilate, kienet ta' 70.8 ng/mL, b' medda ta' 35.2-162 ng/mL (medda ta' 25-75 percentil). Il-medja ġeometrika tal-koncentrazzjoni minima ta' dabigatran, imkejla fit-tmiem tal-intervall ta' dożaġġ (i.e. 24 siegħa wara doża ta' 220 mg ta' dabigatran), bħala medja kienet ta' 22.0 ng/mL, b' medda ta' 13.0-35.7 ng/mL (medda ta' 25-75 percentil).

Fi studju ddedikat esklussivament f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina, CrCL 30-50 mL/min) ittrattati b' dabigatran etexilate 150 mg QD, il-medja ġeometrika tal-koncentrazzjoni minima ta' dabigatran, imkejla fit-tmiem tal-intervall ta' dożaġġ, bħala medja kienet ta' 47.5 ng/mL, b' medda ta' 29.6-72.2 ng/mL (medda ta' 25-75 percentil).

F'pazjenti ttrattati għall-prevenzjoni ta' VTEs wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa b'220 mg ta' dabigatran etexilate darba kuljum,

- id-90 percentil tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran kien ta' 67 ng/mL, imkejla fil-livell minimu (20-28 siegħa wara d-doża ta' qabel) (ara sezzjoni 4.4 u 4.9),
- id-90 percentil ta' aPTT fil-livell minimu (20-28 siegħa wara d-doża ta' qabel kien ta' 51 sekonda, li huwa 1.3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal.

L-ECT ma tkejjilx f'pazjenti ttrattati għall-prevenzjoni ta' VTEs wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal- ġenbejn jew tal-irkoppa b'220 mg ta' dabigatran etexilate darba kuljum.

Effikaċja klinika u sigurtà

Origini etnika

Ma ġew osservati l-ebda differenzi etniċi klinikament rilevanti fost pazjenti Kawkasi, Afrikani-Amerikani, Ispaniċi, Ġappuniżi jew Ċiniżi.

Studji kliniċi fil-profilassi ta' VTE wara operazzjoni maġġuri ta' sostituzzjoni tal-ġogi

F'2 studji kbar biex tiġi kkonfermata d-doża, li kienu *randomised*, bi grupp *parallel* u *double-blind*, il-pazjenti li kienet qed issirilhom operazzjoni ortopedika maġġuri mhux urġenti ppjanata minn qabel (waħda għal operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa u waħda għal operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn), irċivew 75 mg jew 110 mg dabigatran etexilate fi żmien 1-4 sigħat mill-operazzjoni,

segwit minn 150 jew 220 mg darba kuljum wara dan il-perjodu, wara li kienet inkisbet l-emostasi, jew enoxaparin 40 mg fil-jum ta' qabel l-operazzjoni u kuljum wara l-operazzjoni. Fl-istudju RE-MODEL (sostituzzjoni tal-irkoppa) it-trattament kien għal 6-10 ijiem u fl-istudju RE-NOVATE (sostituzzjoni tal-ġenbejn) għal 28-35 jum. Total ta' 2,076 pazjent (irkoppa) u 3,494 pazjent (ġenbejn) ġew ittrattati rispettivament.

Kompost ta' VTE totali (li jinkludi embolizmu pulmonari (PE - *pulmonary embolism*), u trombozi fil- vini tal-fond (DVT - *deep vein thrombosis*) prossimali u distali, kemm sintomatiċi kif ukoll asintomatiċi, osservati permezz ta' venografija ta' rutina) u mortalità mill-kawzi kollha, ikkostitwixxa l-punt aħhari primarju għaż-żewġ studji. Kompost ta' VTE maġġuri (li jinkludi PE u DVT prossimali, kemm sintomatiċi kif ukoll asintomatiċi, osservati permezz ta' venografija ta' rutina) u mortalità marbuta ma' VTE, ikkostitwixxa punt aħhari sekondarju, u huwa kkunsidrat li hu ta' rilevanza klinika aħjar.

Ir-riżultati taż-żewġ studji wrew li l-effett antitrombotiku ta' 220 mg u 150 mg dabigatran etexilate statistikament ma kienx inferjuri għal dak ta' enoxaparin fuq VTE totali u l-mortalità mill-kawzi kollha. Il-*point estimate* għall-inċidenza ta' VTE maġġuri u mortalità marbuta ma' VTE għad-doża ta' 150 mg kien ftit aghar minn dak ta' enoxaparin (tabella 13). Riżultati aħjar kienu osservati bid-doża ta' 220 mg fejn il-*point estimate* ta' VTE maġġuri kien ftit aghar minn dak ta' enoxaparin (tabella 13).

L-istudji kliniċi saru f'popolazzjoni ta' pazjenti b'età medja ta' > 65 sena.

Ma kien hemm l-ebda differenzi fl-istudji kliniċi ta' fażi 3 għad-*data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà bejn l-irġiel u n-nisa.

Fil-popolazzjoni ta' pazjenti studjati ta' RE-MODEL u RE-NOVATE (5,539 pazjent ittrattat), 51 % kienu jbatu minn pressjoni għolja fl-istess hin, 9 % minn dijabete fl-istess hin, 9 % minn marda tal-arterji koronarji fl-istess hin, u 20 % kellhom storja medika ta' insuffiċjenza venuża. L-ebda waħda minn dan il-mard ma wriet impatt fuq l-effetti ta' dabigatran fuq il-prevenzjoni ta' VTE jew ir-rati ta' hruġ ta' demm.

Data għall-punt aħhari ta' VTE maġġuri u mortalità assoċjata ma' VTE, kienu omoġenji fir-rigward tal-punt aħhari primarju tal-effikaċja, u huma muriġa fit-tabella 13.

Data għall-punt aħhari ta' VTE totali u mortalità mill-kawzi kollha, huma muriġa fit-tabella 14.

Data għall-punti aħharin ta' hruġ ta' demm maġġuri ġġudikat, huma muriġa fit-tabella 15 hawn taht.

Tabella 13: Analizi ta' VTE maġġuri u mortalità assoċjata ma' VTE matul il-perjodu ta' trattament fl-istudji RE-MODEL u RE-NOVATE dwar operazzjonijiet ortopediċi

Prova	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (ġenbejn)			
N	909	888	917
Inċidenzi (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Proporzjon ta' riskju fuq enoxaparin	0.78	1.09	
CI ta' 95 %	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (irkoppa)			
N	506	527	511
Inċidenzi (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Proporzjon ta' riskju fuq enoxaparin	0.73	1.08	
CI ta' 95 %	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

Tabella 14: Analizi ta' VTE totali u mortalità mill-kawzi kollha matul il-perjodu ta' trattament fl-istudji RE-NOVATE u RE-MODEL dwar operazzjonijiet ortopediċi

Prova	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (ġenbejn)			
N	880	874	897
Inċidenzi (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Proporzjon ta' riskju fuq enoxaparin	0.9	1.28	
CI ta' 95 %	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (irkoppa)			
N	503	526	512
Inċidenzi (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Proporzjon ta' riskju fuq enoxaparin	0.97	1.07	
CI ta' 95 %	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

Tabella 15: Avvenimenti maġġuri ta' hruġ ta' demm skont it-trattament fl-istudji individwali RE-MODEL u RE-NOVATE

Prova	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (ġenbejn)			
Pazjenti ttrattati N	1,146	1,163	1,154
Numru ta' MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (irkoppa)			
Pazjenti ttrattati N	679	703	694
Numru ta' MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Studji kliniċi għall-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu f'pazjenti b'valvs prostetiċi tal-qalb

Studju ta' fażi II eżamina dabigatran etexilate u warfarin f'total ta' 252 pazjent b'operazzjoni reċenti ta' tibdil ta' valv mekkaniku (i.e. matul ir-rikoveru kurrenti fl-isptar) u f'pazjenti li rċievew tibdil ta' valv mekkaniku tal-qalb aktar minn tliet xhur ilu. Aktar avvenimenti tromboemboliċi (il-biċċa l-kbira puplesiji u trombożi sintomatika/asintomatika tal-valv prostetiku) u aktar avvenimenti ta' hruġ ta' demm ġew osservati b'dabigatran etexilate milli b'warfarin. F'pazjenti li kien għadu kif kellhom operazzjoni, hruġ ta' demm maġġuri fil-biċċa l-kbira tiegħu deher bhala effużjonijiet perikardjali emorraġiċi, speċifikament f'pazjenti li bdew dabigatran etexilate kmieni (i.e. f'Jum 3) wara operazzjoni ta' tibdil ta' valv tal-qalb (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji kliniċi fil-profilassi ta' VTE wara operazzjoni maġġuri ta' sostituzzjoni tal-ġogi

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji bi dabigatran etexilate f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' avvenimenti tromboemboliċi fl-indikazzjoni ta' prevenzjoni primarja ta' VTE f'pazjenti li kellhom operazzjoni mhux urgenti ppjanata minn qabel ta' sostituzzjoni totali tal-ġenbejn jew ta' sostituzzjoni totali tal-irkoppa (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi

L-istudju DIVERSITY twettaq biex juri l-effikaċja u s-sigurtà ta' dabigatran etexilate meta mqabbel ma' standard ta' kura (SOC – *standard of care*) għat-trattament ta' VTE f'pazjenti

pedjatriċi b'età mit- twelid sa inqas minn 18-il sena. L-istudju kien iddisinjat b'hal studju *open-label, randomised*, bi grupp parallel, ta' nuqqas ta' inferjorità. Il-pazjenti rreġistrati ġew *randomised* skont skema ta' 2:1 għal formulazzjoni xierqa għall-età (kapsuli, granijiet miksija jew soluzzjoni orali) ta' dabigatran etexilate (doži aġġustati għall-età u l-piż) jew għal SOC li kien jikkonsisti minn eparini b'piż molekulari baxx (LMWH – *low molecular weight heparins*) jew antagonisti tal-vitamina K (VKA – *vitamin K antagonists*) jew fondaparinux (pazjent wiehed ta' 12-il sena). Il-punt aħħari primarju kien punt aħħari kompost minn pazjenti b'riżoluzzjoni kompluta tat-trombus, ħelsien minn VTE rikorrenti, u ħelsien minn mortalità relatata ma' VTE. Il-kriterji ta' esklużjoni kienu jinkludu meningite attiva, enċefalite u axxess fil-kranju.

B'kollox, ġew *randomised* 267 pazjent. Minn dawn, 176 pazjent kienu ttrattati b'dabigatran etexilate u 90 pazjent skont SOC (pazjent wiehed *randomised* ma kienx ittrattat). 168 pazjent kellhom età minn 12 sa inqas minn 18-il sena, 64 pazjent minn sentejn sa inqas minn 12-il sena, u 35 pazjent kienu iżgħar minn sentejn.

Mill-267 pazjent *randomised*, 81 pazjent (45.8%) fil-grupp ta' dabigatran etexilate u 38 pazjent (42.2%) fil-grupp ta' SOC issodisfaw il-kriterji għall-punt aħħari primarju kompost (riżoluzzjoni kompluta tat-trombus, ħelsien minn VTE rikorrenti, ħelsien minn VTE relatata ma' mortalità). Id-differenza fir-rata korrispondenti wriet nuqqas ta' inferjorità ta' dabigatran etexilate meta mqabbel ma' SOC. Riżultati konsistenti ġeneralment kienu osservati wkoll matul is-sottogruppi: ma kien hemm l-ebda differenzi sinifikanti fl-effett tat-trattament għas-sottogruppi skont l-età, is-sess, ir-reġjun u l-preżenza ta' ċerti fatturi ta' riskju. Għat-3 klassijiet ta' età differenti, il-proporzjonijiet ta' pazjenti li laħqu l-punt aħħari primarju tal-effikaċja fil-gruppi ta' dabigatran etexilate u ta' SOC, rispettivament, kienu 13/22 (59.1%) u 7/13 (53.8%) għal pazjenti ta' età mit-twelid sa <sentejn, 21/43 (48.8%) u 12/21 (57.1%) għal pazjenti ta' età minn sentejn sa <12-il sena, u 47/112 (42.0%) u 19/56 (33.9%) għal pazjenti ta' età minn 12 sa <18-il sena.

Ħruġ ta' demm maġġuri aġġudikat kien irrappurtat għal 4 pazjenti (2.3%) fil-grupp ta' dabigatran etexilate u għal 2 pazjenti (2.2%) fil-grupp ta' SOC. Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fiż-żmien għall-ewwel avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri. Tmienja u tletin pazjent (21.6%) fil-grupp ta' dabigatran etexilate u 22 pazjent (24.4%) fil-grupp ta' SOC kellhom xi avveniment ta' ħruġ ta' demm aġġudikat, il-biċċa l-kbira tagħhom ikkategorizzati b'hal minuri. Il-punt aħħari kkombinat ta' avveniment ta' ħruġ ta' demm maġġuri (MBE – *major bleeding event*) aġġudikat jew ħruġ ta' demm klinikament rilevanti mhux maġġuri (CRNM – *clinically relevant non-major*) (fuq trattament) kien irrappurtat għal 6 (3.4%) pazjenti fil-grupp ta' dabigatran etexilate u għal 3 pazjenti (3.3%) fil-grupp ta' SOC.

Twettaq studju ta' fażi III (1160.108), *open label*, b'koorti prospettiv tas-sigurtà bi grupp wiehed, b'aktar minn ċentru wiehed, biex jevalwa s-sigurtà ta' dabigatran etexilate għall-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa inqas minn 18-il sena. Pazjenti li kellhom bżonn aktar antikoagulazzjoni minhabba l-preżenza ta' fattur ta' riskju kliniku wara li temmew it-trattament inizjali għal VTE kkonfermat (għal mill-inqas 3 xhur) jew wara li temmew l-istudju DIVERSITY thallew jiġu inkluzi fl-istudju. Pazjenti eliġibbli rċevew doži aġġustati għall-età u l-piż ta' formulazzjoni xierqa għall-età (kapsuli, granijiet miksija jew soluzzjoni orali) ta' dabigatran etexilate sakemm il-fattur ta' riskju kliniku għadda, jew sa massimu ta' 12-il xahar. Il-punti aħħarin primarji tal-istudju kienu jinkludu l-okkorrenza mill-ġdid ta' VTE, avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri u minuri u l-mortalità (b'mod globali u relatata ma' avvenimenti trombotiċi jew tromboemboliċi) wara 6 xhur u 12-il xahar. Avvenimenti ta' riżultat ġew aġġudikati minn kumitat ta' aġġudikazzjoni indipendenti *blinded*.

B'kollox, 214-il pazjent daħlu fl-istudju; fosthom 162 pazjent fi klassi ta' età 1 (minn 12 sa inqas minn 18-il sena), 43 pazjent fi klassi ta' età 2 (minn sentejn sa inqas minn 12-il sena) u 9 pazjenti fi klassi ta' età 3 (mit-twelid sa inqas minn sentejn). Matul il-perjodu tat-trattament, 3 pazjenti (1.4%) kellhom VTE rikorrenti ikkonfermat mill-aġġudikazzjoni fl-ewwel 12-il xahar wara l-bidu tat-trattament. Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm ikkonfermati mill-aġġudikazzjoni matul il-perjodu tat-trattament kienu rrappurtati għal 48 pazjent (22.5%) fl-ewwel 12-il xahar. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' ħruġ ta' demm kienu minuri. Fi 3 pazjenti (1.4%), avveniment ta' ħruġ ta' demm

maġġuri kkonfermat mill- aġġudikazzjoni seħħ fl-ewwel 12-il xahar. Għal 3 pazjenti (1.4%), hrug ta' demm CRNM ikkonfermat mill-aġġudikazzjoni kien irrappurtat fl-ewwel 12-il xahar. Ma seħħet l-ebda mewta waqt it-trattament. Matul il-perjodu tat-trattament, 3 pazjenti (1.4%) żviluppaw is-sindrome ta' wara avveniment trombotiku (PTS – *post-thrombotic syndrome*) jew kellhom aggravar ta' PTS fl-ewwel 12-il xahar.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Wara għoti mill-ħalq, dabigatran etexilate jinbidel malajr u kompletament għal dabigatran, li hu s-sura attiva fil-plażma. Il-qsim tal-*prodrug* dabigatran etexilate permezz ta' idrolisi kkatalizzata minn esterase għas-sustanza attiva ewlenija dabigatran hi r-reazzjoni metabolika predominanti. Il-bijodisponibilità assoluta ta' dabigatran wara l-għoti mill-ħalq ta' Pradaxa kienet ta' madwar 6.5 %. Wara għoti mill-ħalq ta' Pradaxa f'voluntiera f'saħħithom, il-profil farmakokinetiku ta' dabigatran fil-plażma hu kkaratterizzat minn żieda mghaġġla fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma bis- C_{max} li tinkiseb fi żmien nofs siegħa u saġhtejn wara l-għoti.

Assorbiment

Studju li evalwa l-assorbiment ta' wara l-operazzjoni ta' dabigatran etexilate, 1-3 sigħat wara l-operazzjoni, wera assorbiment relattivament bil-mod meta mqabbel ma' dak f'voluntiera f'saħħithom, u juri profil ugwali tal-koncentrazzjoni fil-plażma mal-ħin, mingħajr koncentrazzjonijiet massimi għoljin fil-plażma. Il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu 6 sigħat wara l-għoti fil-perjodu ta' wara l-operazzjoni minħabba fatturi li jikkontribwixxu, bħal loppju, paresi gastrointestinali, u effetti kirurġiċi indipendentement mill-formulazzjoni orali tal-prodott mediċinali. Fi studju addizzjonali intwera li assorbiment bil-mod u li jdum ma jseħħ normalment huwa preżenti biss fil-jum tal-operazzjoni. Fil-jiem ta' wara, l-assorbiment ta' dabigatran hu mghaġġel, b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jintlaħqu saġhtejn wara l-għoti tal-prodott mediċinali.

L-ikel ma jaffettwax il-bijodisponibilità ta' dabigatran etexilate iżda jdewwem il-ħin sakemm jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma b'saġhtejn.

Is- C_{max} u l-AUC kienu proporzjonali mad-doża.

Il-bijodisponibilità orali tista' tizdied b'75 % wara doża waħda u b'37 % fi stat fiss meta mqabbla mal-formulazzjoni tal-kapsula ta' referenza meta l-pellets jittieħdu mingħajr il-qoxra magħmula minn Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) tal-kapsuli. Għaldaqstant, l-integrità tal-kapsuli ta' HPMC għandha tinżamm dejjem waqt l-użu kliniku biex tiġi evitata żieda mhux intenzjonata tal-bijodisponibilità ta' dabigatran etexilate (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Kien osservat twaħħil baxx (34-35 %) indipendenti mill-koncentrazzjoni ta' dabigatran mal-proteini tal-plażma umana. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' dabigatran ta' 60-70 L qabeż il-volum tal-ilma totali tal-ġisem, li jindika distribuzzjoni moderata ta' dabigatran fit-tessut.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu u t-tneħħija ta' dabigatran kienu studjati wara doża waħda ġol-vina ta' dabigatran radjutikkettat f'individwi rġiel f'saħħithom. Wara doża ġol-vina, ir-radjuattività miksuba minn dabigatran kienet eliminata primarjament fl-awrina (85 %). It-tneħħija permezz tal-ippurġar kienet responsabbli għal 6 % tad-doża mogħtija. L-irkuprar tar-radjuattività totali varja minn 88-94 % tad-doża mogħtija sa 168 siegħa wara l-għoti tad-doża.

Dabigatran hu suġġett għal konjugazzjoni li tiffurma acylglucuronides farmakoloġikament attivi. Jeżistu erba' *positional isomers*, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide, u kull wieħed minnhom hu responsabbli għal inqas minn 10 % ta' dabigatran totali fil-plażma. Traċċi ta' metaboliti oħrajn kienu osservati biss b'metodi analitiċi li kienu sensitivi hafna. Dabigatran huwa eliminat

primarjament fis- sura mhux mibdula fl-awrina, b' rata ta' madwar 100 mL/min, li tikkorrispondi għar-rata tal- filtrazzjoni glomerulari.

Eliminazzjoni

Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran urew tnaqqis bi-esponenzjali bil-medja tal-*half-life* terminali ta' 11-il siegħa f'persuni anzjani f'saħħithom. Wara doži multipli, giet osservata *half-life* terminali ta' madwar 12-14-il siegħa. Il-*half-life* kienet indipendenti mid-doża. Il-*half-life* titwal jekk il-funzjoni tal-kliewi tkun indebolita kif muri fit-tabella 16.

Popolazzjonijiet speċjali

Insuffiċjenza tal-kliewi

Fi studji ta' fażi I, l-espożizzjoni (AUC) ta' dabigatran wara l-ghoti mill-halq ta' dabigatran etexilate hi ta' madwar 2.7 darbiet oghla f'voluntiera adulti b'insuffiċjenza moderata tal-kliewi (CrCL bejn 30 u 50 mL/min) milli f'dawk mingħajr insuffiċjenza tal-kliewi.

F'numru żgħir ta' voluntiera adulti b'insuffiċjenza severa tal-kliewi (CrCL 10-30 mL/min), l-espożizzjoni (AUC) għal dabigatran kienet madwar 6 darbiet oghla u l-*half-life* madwar darbtejn itwal minn dik osservata f'popolazzjoni mingħajr insuffiċjenza tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Tabella 16: Il-*half-life* ta' dabigatran totali f'persuni f'saħħithom u persuni b'indeboliment fil- funzjoni tal-kliewi.

rata ta' filtrazzjoni glomerulari (CrCL,) [mL/min]	gMean (gCV %; medda) <i>half-life</i> [sighat]
≥ 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)

Barra dan, l-esponiment għal dabigatran (fl-aktar punt baxx u l-aktar punt għoli) kien evalwat fi studju farmakokinetiku prospettiv *open label* u li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti b'NVAF b'indeboliment sever tal-kliewi (definit bhala tnehhija tal-kreatinina [CrCl – *creatinine clearance*] ta' 15-30 mL/min) li kienu qed jirċievu dabigatran etexilate 75 mg darbtejn kuljum. Dan il-kors wassal għall-aktar koncentrazzjoni geometrika medja baxxa ta' 155 ng/mL (gCV ta' 76.9 %), imkejla immedjatament qabel l-ghoti tad-doża li jmiss u għall-aktar koncentrazzjoni geometrika medja għolja ta' 202 ng/mL (gCV ta' 70.6 %) imkejla sagħtejn wara l-ghoti tal-ahħar doża.

It-tnehhija ta' dabigatran permezz ta' emodijalisi giet investigata f'7 pazjenti adulti b'marda tal-kliewi fl-ahħar stadju (ESRD – *end-stage renal disease*) mingħajr fibrillazzjoni atrijali. Id-dijalisi saret b' rata ta' fluss ta' *dialysate* ta' 700 mL/min, fuq erba' sigħat u b' rata ta' fluss ta' demm ta' 200 mL/min jew 350-390 mL/min. Dan irriżulta fi tnehhija ta' 50 % sa 60 % tal-koncentrazzjonijiet ta' dabigatran, rispettivament. L-ammont ta' sustanza mnehhija permezz tad-dijalisi hu proporzjonali għar-rata ta' fluss ta' demm sa rata ta' fluss ta' demm ta' 300 mL/min. L-attività kontra l-koagulazzjoni tad-demm ta' dabigatran naqset mat-tnaqqis tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma u r-relazzjoni PK/PD ma gietx affettwata mill-proċedura.

Pazjenti anzjani

Studji speċifiċi ta' fażi I dwar il-farmakokinetika fuq individwi anzjani wrew żieda ta' 40 % sa 60 % fl-AUC, u ta' aktar minn 25 % fis- C_{max} meta mqabbla ma' pazjenti żgħażaġh. L-effett skont l-età fuq l-espożizzjoni għal dabigatran gie kkonfermat fl-istudju RE-LY

b'koncentrazzjoni minima li kienet madwar 31 % oghla għal persuni li kellhom ≥ 75 sena u b'livell minimu li kien madwar 22 % aktar baxx għal persuni li kellhom < 65 sena meta mqabbel ma' persuni li kellhom bejn 65 u 75 sena (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda bidla fl-espożizzjoni għal dabigatran ma kienet osservata fi 12-il individwu adult b'insuffiċjenza epatika moderata (Child Pugh B) meta mqabbla mat-12-il individwu tal-kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Piż tal-gisem

Il-koncentrazzjonijiet minimi ta' dabigatran kienu madwar 20 % aktar baxxi f'pazjenti adulti b'piż tal-gisem ta' > 100 kg meta mqabbla ma' dawk li kienu jiżnu 50-100 kg. Il-maġġoranza (80.8 %) tal-persuni kienu fil-kategorija ta' ≥ 50 kg u < 100 kg mingħajr ma giet osservata l-ebda differenza ċara (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). *Data* klinika limitata hi disponibbli f'pazjenti adulti li jiżnu < 50 kg.

Sess

L-espożizzjoni għas-sustanza attiva fl-istudji primarji dwar il-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti nisa kienet madwar 40 % sa 50 % oghla u mhux rakkomandat aġġustament fid-doża.

Origini etnika

Ma għew osservati l-ebda differenzi klinikament rilevanti bejn etniċità u oħra fost pazjenti Kawkasi, Afrikani-Amerikani, Ispaniċi, Ġappuniżi jew Ċiniżi fir-rigward tal-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' dabigatran.

Popolazzjoni pedjatrika

L-għoti orali ta' dabigatran etexilate skont l-algoritmu tad-dożagġ definit fil-protokoll wassal għal esponiment fil-medda osservata f'adulti b'DVT / PE. Abbażi ta' analiżi miġbura f'daqqa ta' *data* farmakokinetika tal-istudji DIVERSITY u 1160.108, l-esponimenti ġeometriċi medji l-aktar baxxi osservati kienu ta' 53.9 ng/mL, 63.0 ng/mL u 99.1 ng/mL f'pazjenti pedjatriċi b'VTE ta' età minn 0 sa $<$ sentejn, sentejn sa < 12 -il sena u 12 sa < 18 -il sena, rispettivament.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Studji *in vitro* dwar l-interazzjoni ma juru l-ebda inibizzjoni jew induzzjoni tal-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokrom P450. Dan ġie ikkonfermat minn studji *in vivo* f'voluntiera f'saħħithom, li ma wrew l-ebda interazzjoni bejn dan it-trattament u s-sustanzi attivi li ġejjin: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interazzjoni tat-trasportatur ta' P-gp) u diclofenac (CYP2C9).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-effetti osservati fl-istudji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti kienu minhabba l-effett farmakodinamiku esagerat ta' dabigatran.

Effett fuq il-fertilità tan-nisa kien osservat fis-sura ta' tnaqqis fl-impjantazzjonijiet u zieda fit-telf ta' qabel l-impjantazzjoni b'doża ta' 70 mg/kg (5 darbiet aktar mil-livell ta' espożizzjoni tal-plażma fil-pazjenti). B'doži li kienu tossiċi għall-ommijiet (minn 5 sa 10 darbiet il-livell ta' espożizzjoni tal-plażma fil-pazjenti), tnaqqis fil-piż tal-gisem u fil-vijabilità tal-fetu flimkien ma' zieda fil-varjazzjonijiet tal-fetu kienu osservati fil-firien u fil-fniek. Fl-istudji ta' qabel u wara t-twelid,

kienet osservata žieda fil-mortalità tal-fetub' doži li kienu tossiċi għall-ommijiet (doża li tikkorrispondi għal-livell ta' espożizzjoni tal-plażma li hu 4 darbiet oghla minn dak osservat fil-pazjenti).

Fi studju dwar it-tossiċità fil-frieh li twettaq fuq firien Han Wistar, il-mortalità kienet assoċjata ma' avvenimenti ta' hruġ ta' demm f'esponimenti simili, li fihom kien osservat hruġ ta' demm f'animali adulti. Kemm f'firien adulti kif ukoll fil-frieh, il-mortalità hija kkunsidrata bhala relatata mal-attività farmakoloġika esagerata ta' dabigatran flimkien mal-okkorrenza ta' forzi mekkaniċi waqt id-dożagġ u l-immaniġġjar. *Data* mill-istudju dwar l-effett tossiku fil-frieh la indikat sensitività miżjuda fit-tossiċità, u lanqas xi tossiċità speċifika għall-animali frieh.

Fi studji dwar it-tossikoloġija matul il-ħajja li saru fuq firien u ġrieden, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal tumoriġeniku ta' dabigatran sa doži massimi ta' 200 mg/kg.

Dabigatran, il-parti attiva ta' dabigatran etexilate mesilate, hu persistenti fl-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Tartaric acid
Hydroxypropylcellulose
Talc
Hypromellose

Qoxra tal-kapsula

Potassium chloride
Carrageenan
Titanium dioxide (E171)
Hypromellose

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Folja

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja

Folja OPA-Alu-PVC/Alu li fiha 10, 30 jew 60 kapsula iebsa.

OPA-Alu-PVC/Alu pakketti tal-folji imtaqqbin ta' doża wahda li fihom 10 x 1, 30 x 1 u 60 x 1 kapsuli iebsin.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Frar 2024
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg, kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 110 mg ta' dabigatran etexilate (bħala mesilate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Daqs 1 (bejn wieħed u ieħor 19 mm), għatu opak blu ċar u korp opak blu ċar, kapsula iebsa mimlija b'gerbub offwajt għal safrani.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Prevenzjoni primarja ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini (VTE – *venous thromboembolic events*) f'pazjenti adulti li kellhom operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel ta' sostituzzjoni totali tal- ġenbejn jew ta' sostituzzjoni totali tal-irkoppa.

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari (NVAF – *non-valvular atrial fibrillation*) b'fattur ta' riskju wieħed jew aktar, bħal puplesija fil-passat jew attakk iskemiku li jgħaddi malajr (TIA – *transient ischemic attack*); età ta' ≥ 75 sena; insuffiċjenza tal-qalb (NYHA Klassi \geq II); dijabete mellitus; pressjoni għolja.

Trattament ta' trombozi fil-vini tal-fond (DVT – *deep vein thrombosis*) u emboliżmu pulmonari (PE – *pulmonary embolism*), u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa inqas minn 18- il sena.

Għal forom ta' doża xierqa għall-età, ara sezzjoni 4.2.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Il-kapsuli Dabigatran etexilate Leon Farma jistgħu jintużaw f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'età minn 8 snin 'il fuq li jistgħu jibbilgħu l-kapsuli sħaħ. Id-doża ddikjarata fit-tabella tad-dożaġġ rilevanti ta' formulazzjoni għandha tkun preskritta abbażi tal-piż u l- età tat-tifel jew tifla.

Hemm forom oħra ta' doża xierqa għall-età disponibbli fis-suq, għat-trattament ta' tfal taħt it-8 snin:

- Forom farmaċewtiċi oħra jistgħu jkunu aktar xierqa għall-amministrazzjoni lil din il-popolazzjoni bħal granuli miksija li jistgħu jintużaw fi tfal ta' inqas minn 12-il sena hekk kif it-tifel ikun jista' jibla' ikel artab.
- Forom farmaċewtiċi oħra bħal trab u solvent għal soluzzjoni orali għandhom jintużaw biss fi tfal ta' inqas minn sena.

Prevenzjoni primarja ta' VTE f'operazzjoni ortopedika

Id-doži rakkomandati ta' dabigatran etexilate u t-tul tat-terapija għall-prevenzjoni primarja ta' VTE f'operazzjoni ortopedika huma murija fit-tabella 1.

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet tad-doża u tul tat-terapija għall-prevenzjoni primarja ta' VTE f'operazzjoni ortopedika

	Bidu tat-trattament fil-jum tal-operazzjoni 1-4 sghat wara li titlesta l-operazzjoni	Doża ta' manteniment b'bidu fl-ewwel jum wara l-operazzjoni	Tul ta' żmien bid- doża ta' manteniment
Pazjenti wara operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel ta' sostituzzjoni tal-irkoppa	kapsula waħda ta' 110 mg dabigatran etexilate	220 mg dabigatran etexilate darba kuljum meħuda bħala 2 kapsuli ta' 110 mg	10 ijiem
Pazjenti wara operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn			28-35 jum
<u>Rakkomandazzjoni ta' tnaqqis fid-doża</u>			
Pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina (CrCL – creatinine clearance) 30-50 mL/min)	kapsula waħda ta' 75 mg dabigatran etexilate	150 mg dabigatran etexilate darba kuljum meħuda bħala 2 kapsuli ta' 75 mg	10 ijiem (operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa) jew 28-35 jum (operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn)
Pazjenti li jirċievu verapamil*, amiodarone u quinidine fl-istess hin			
Pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar			

*Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi ttrattati b' verapamil fl-istess hin ara Popolazzjonijiet speċjali

Għaż-żewġ operazzjonijiet, jekk ma tinkisibx l-emostrasi, il-bidu tat-trattament għandu jiġi ttardjat. Jekk it-trattament ma jinbediex fil-jum tal-operazzjoni, allura t-trattament għandu jinbeda b'2 kapsuli darba kuljum.

Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi qabel it-trattament u matul it-trattament b' dabigatran etexilate

Fil-pazjenti kollha u speċjalment fl-anzjani (> 75 sena), peress li indeboliment tal-kliewi jista' jkun frekwenti f'dan il-grupp ta' età:

- Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata billi tiġi kkalkulata t-tneħħija tal-kreatinina (CrCL – creatinine clearance) qabel il-bidu tat-trattament b' dabigatran etexilate biex jiġu esklużi pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (i.e. CrCL < 30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).
- Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata wkoll meta jiġi ssuspettat tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi matul it-trattament (eż. ipovolemija, deidratazzjoni, u f'każ ta' użu fl-istess hin ta' certi prodotti mediċinali).

Il-metodu li għandu jintuża biex issir stima tal-funzjoni tal-kliewi (CrCL f' mL/min) huwa l-metodu Cockcroft-Gault.

Meta wiehed jinsa jieħu doża

Huwa rakkomandat li wiehed ikompli bil-bqija tad-doži ta' kuljum ta' dabigatran etexilate fl-istess

hin tal-jum ta' wara.

M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għal dozi individwali li wieħed ikun nesa jiehu.

Twaqqif ta' dabigatran etexilate

It-trattament b' dabigatran etexilate m'għandux jitwaqqaf mingħajr parir mediku. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jikkura jekk jiżviluppaw sintomi gastrointestinali bħal dispepsja (ara sezzjoni 4.8).

Kif taqleb

Trattament b' dabigatran etexilate għal medicġna parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm:

Hu rakkomandat li tistenna 24 siegħa wara l-aħħar doża qabel ma taqleb minn dabigatran etexilate għal medicġna kontra l-koagulazzjoni tad-demmm li tingħata b' mod parenterali (ara sezzjoni 4.5).

Medicġni parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm għal dabigatran etexilate:

Il-medicġna parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm għandha titwaqqaf u dabigatran etexilate għandu jinbeda minn 0 sigħat sa sagħtejn qabel il-hin li l-pazjent ikun imissu jieħu d-doża li jmiss tat- terapija alternattiva, jew fil-hin tat-twaqqif f'każ ta' trattament kontinwu (eż. Eparina Mhux Frazzjonata (UFH – *Unfractionated Heparin*) ġol-vina) (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

It-trattament b' dabigatran etexilate f' pazjenti b' indeboliment sever tal-kliwi (CrCL < 30 mL/min) huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

F' pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliwi (CrCL 30-50 mL/min), huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża (ara tabella 1 hawn fuq u sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

L-użu fl-istess hin ta' dabigatran etexilate ma' inibituri hfief sa moderati ta' glikoproteina P (P-gp – P-glycoprotein), i.e. amiodarone, quinidine jew verapamil

Id-dożaġġ għandu jitnaqqas kif indikat fit-tabella 1 (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.5). F' din is-sitwazzjoni dabigatran etexilate u dawn il-prodotti medicġnali għandhom jittieħdu fl-istess hin.

F' pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliwi u li jkunu qed jiġu ttrattati fl-istess hin b' verapamil, tnaqqis fid-doża ta' dabigatran etexilate għal 75 mg kuljum għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Anzjani

Għal pazjenti anzjani ta' > 75 sena huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża (ara tabella 1 hawn fuq u sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Piż

Hemm esperjenza klinika limitata hafna f' pazjenti b' piż tal-ġisem ta' <50 kg jew >110 kg fil-pożoloġija rakkomandata. B' konsiderazzjoni tad-*data* klinika u kinetika disponibbli, mhux meħtieġ aġġustament (ara sezzjoni 5.2), iżda hija rakkomandata sorveljanza klinika mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Sess

Mhux meħtieg aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' dabigatran etexilate fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' prevenzjoni primarja ta' VTE f'pazjenti li kellhom operazzjoni mhux urgenti ppjanata minn qabel ta' sostituzzjoni totali tal-ġenbejn jew ta' sostituzzjoni totali tal-irkoppa.

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar (SPAF – stroke prevention in atrial fibrillation)

Trattament ta' DVT u PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti (DVT/PE – deep vein thrombosis/pulmonary embolism)

Id-doži rakkomandati ta' dabigatran etexilate fl-indikazzjonijiet ta' SPAF, DVT u PE huma murija fit- tabella 2.

Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet tad-doża għal SPAF, DVT u PE

	Rakkomandazzjoni tad-doża
Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar (SPAF – <i>stroke prevention in atrial fibrillation</i>)	300 mg dabigatran etexilate meħuda bħala kapsula waħda ta' 150 mg darbtejn kuljum
Trattament ta' DVT u PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti (DVT/PE – <i>deep vein thrombosis/pulmonary embolism</i>)	300 mg dabigatran etexilate meħuda bħala kapsula waħda ta' 150 mg darbtejn kuljum wara trattament b'medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm għal mill-inqas 5 ijiem
<u>Rakkomandazzjoni ta' tnaqqis fid-doża</u>	
Pazjenti li għandhom ≥ 80 sena	doża ta' kuljum ta' 220 mg dabigatran etexilate li tittiehed bħala kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum
Pazjenti li jirċievu verapamil fl-istess hin	
Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża	
Pazjenti li għandhom bejn 75 u 80 sena	doża ta' kuljum ta' dabigatran etexilate ta' 300 mg jew 220 mg għandha tintgħażel skont evalwazzjoni individwali tar-riskju tromboemboliku u r-riskju ta' ħruġ ta' demm
Pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (CrCL 30-50 mL/min)	
Pazjenti b'gastrite, esofagite jew rifluss gastroesofagali	
Pazjenti oħrajn b'riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm	

Għal DVT/PE ir-rakkomandazzjoni għall-użu ta' 220 mg dabigatran etexilate li jittiehed bħala kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum hija bbażata fuq analiżijiet farmakokinetiċi u farmakodinamiċi u ma gietx studjata f'dan l-isfond kliniku. Ara aktar 'l isfel u sezzjonijiet 4.4, 4.5, 5.1 u 5.2.

F'każ ta' intollerabilità għal dabigatran etexilate, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex immedjatament ikellmu lit-tabib li jkun qed jikkurahom sabiex jaqilbu għal għażliet aċċettabbli ta' trattament alternattiv għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku assoċjati ma' fibrillazzjoni atrijsjali jew għal DVT/PE.

Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi qabel it-trattament u matul it-trattament b'dabigatran etexilate

Fil-pazjenti kollha u speċjalment fl-anzjani (> 75 sena), peress li indeboliment tal-kliewi jista' jkun frekwenti f'dan il-grupp ta' età:

- Il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi evalwata billi tiġi kkalkulata t-tneħħija tal-kreatinina (CrCL – *creatinine clearance*) qabel il-bidu tat-trattament b'dabigatran etexilate biex jiġu esklużi pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (i.e. CrCL < 30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).
- Il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi evalwata wkoll meta jiġi ssuspettat tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi matul it-trattament (eż. ipovolemija, deidratazzjoni, u f'każ ta' użu fl-istess hin ta' ċerti prodotti mediċinali).

Ħtiġijiet addizzjonali f'pazjenti b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliwi u f'pazjenti li għandhom aktar minn 75 sena:

- Waqt it-trattament b'dabigatran etexilate, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi evalwata mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss skont il-ħtieġa f'ċerti sitwazzjonijiet kliniċi meta jkun issuspettat li l-funzjoni tal-kliwi tista' tonqos jew tmur għall-agħar (eż. ipovolemija, deidratazzjoni u f'każ tal-użu fl-istess hin ta' ċerti prodotti mediċinali).

Il-metodu li għandu jintuża biex issir stima tal-funzjoni tal-kliwi (CrCL f'mL/min) huwa l-metodu Cockcroft-Gault.

Tul tal-użu

It-tul tal-użu ta' dabigatran etexilate fl-indikazzjonijiet SPAF, DVT u PE huwa muri fit-tabella 3.

Tabella 3: It-tul tal-użu għal SPAF u DVT/PE

Indikazzjoni	Tul tal-użu
SPAF	It-terapija għandha titkompla fit-tul.
DVT/PE	It-tul ta' żmien tat-terapija għandu jiġi individwalizzat wara evalwazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kontra r-riskju ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.4). It-tul ta' żmien qasir tat-terapija (mill-inqas 3 xhur) għandu jiġi bbażat fuq fatturi ta' riskju temporanji (eż. operazzjoni reċenti, trawma, immobilizzazzjoni) u intervalli itwal ta' żmien għandhom jiġu bbażati fuq fatturi ta' riskju permanenti jew DVT jew PE idjopatiċi.

Meta wiehed jinsa jieħu doża

Meta wiehed jinsa jieħu doża ta' dabigatran etexilate, xorta jista' jehodha sa 6 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss. Minn 6 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss 'il quddiem, id-doża li wiehed ikun nesa jieħu għandha tinqabeż.

M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għal dozi individwali li wiehed ikun nesa jieħu.

Twaqqif ta' dabigatran etexilate

It-trattament b'dabigatran etexilate m'għandux jitwaqqaf mingħajr parir mediku. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jikkura jekk jiżviluppaw sintomi gastrointestinali bħal dispepsja (ara sezzjoni 4.8).

Kif taqleb

Trattament b'dabigatran etexilate għal mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm: Hu rakkomandat li tistenna 12-il siegħa wara l-aħħar doża qabel ma taqleb minn dabigatran etexilate għal mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm (ara sezzjoni 4.5).

Mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm għal dabigatran etexilate:

Il-mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm għandha titwaqqaf u dabigatran etexilate għandu jinbada minn 0 sigħat sa sagħtejn qabel il-ħin li l-pazjent ikun imissu jieħu d-doża li jmiss tat- terapija alternattiva, jew fil-ħin tat-twaqqif f'każ ta' trattament kontinwu (eż. Eparina Mhux Frazzjonata (UFH – *Unfractionated Heparin*) ġol-vina) (ara sezzjoni 4.5).

Trattament b'dabigatran etexilate għal antagonisti tal-Vitamina K (VKA – *Vitamin K antagonists*): Il-ħin tal-bidu tal-VKA għandu jiġi aġġustat ibbażat fuq il-CrCL kif ġej:

- CrCL ≥ 50 mL/min, VKA għandu jinbada 3 ijiem qabel ma jitwaqqaf dabigatran etexilate
- CrCL ≥ 30 -<50 mL/min, VKA għandu jinbada jumejn qabel ma jitwaqqaf dabigatran etexilate

Minħabba li dabigatran etexilate jista' jkollu effett fuq il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR – *international normalised ratio*), l-INR se jirrifletti aħjar l-effett ta' VKA biss wara li dabigatran etexilate jkun twaqqaf għal mill-inqas jumejn. Sa dak iż-żmien, il-valuri tal-INR għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

VKA għal dabigatran etexilate:

Il-VKA għandu jitwaqqaf. Dabigatran etexilate jista' jingħata hekk kif l-INR ikun ta' < 2.0.

Kardjoverżjoni (SPAF)

Pazjenti jistgħu jibqgħu fuq dabigatran etexilate waqt li jkunu qed jiġu kardjovertiti.

Asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (SPAF)

M'hemm l-ebda *data* disponibbli għal trattament b'dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum.

Intervent koronarju perkutanju (PCI – percutaneous coronary intervention) bi stent (SPAF)

Pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari li jgħaddu minn PCI bi stent jistgħu jiġu ttrattati b'dabigatran etexilate flimkien ma' sustanzi kontra l-plejtlits wara li tinkiseb l-emostrasi (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Għal modifikazzjonijiet fid-doża f'din il-popolazzjoni ara tabella 2 hawn fuq.

Pazjenti f'riskju ta' ħruġ ta' demm

Pazjenti b'żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, 5.1 u 5.2) għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib klinikament (tingħata attenzjoni għal sinjali ta' ħruġ ta' demm jew anemija). Aġġustament fid-doża għandu jiġi deċiż fid-diskrezzjoni tat-tabib, wara evalwazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju potenzjali għal pazjent individwali (ara tabella 2 hawn fuq). Test tal-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.4) jista' jgħin biex jidentifika pazjenti b'żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm ikkawżat minn espożizzjoni eċċessiva għal dabigatran. Meta tiġi identifikata espożizzjoni eċċessiva għal dabigatran f'pazjenti f'riskju għoli ta' ħruġ ta' demm, doża mnaqqsa ta' 220 mg li tittiehed bhala kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum hi rakkomandata. Meta jseħh ħruġ ta' demm klinikament rilevanti, it- trattament għandu jiġi interrott.

Għal persuni b'gastrite, esofagite, jew rifluss gastroesofagali, tnaqqis fid-doża jista' jiġi kkunsidrat minħabba r-riskju għoli ta' ħruġ ta' demm gastrointestinali maġġuri (ara tabella 2 hawn fuq u sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

It-trattament b'dabigatran etexilate f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (CrCL < 30 mL/min)

huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (CrCL 50- ≤ 80 mL/min). Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (CrCL 30-50 mL/min) id-doża rakkomandata ta' dabigatran etexilate hi wkoll ta' 300 mg li tittiehed bħala kapsula waħda ta' 150 mg darbtejn kuljum. Madankollu, għal pazjenti b'riskju għoli ta' hruġ ta' demm, tnaqqis fid-doża ta' dabigatran etexilate għal 220 mg li tittiehed bħala kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Sorveljanza klinika mill-qrib hi rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

L-użu fl-istess hin ta' dabigatran etexilate ma' inibituri ħfief sa moderati ta' glikoproteina P (P-gp – P-glycoprotein), i.e. amiodarone, quinidine jew verapamil

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għall-użu fl-istess hin ta' amiodarone jew quinidine (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

Huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża għal pazjenti li jkun qed jirċievu verapamil fl-istess hin (ara tabella 2 hawn fuq u sezzjonijiet 4.4 u 4.5). F'din is-sitwazzjoni, dabigatran etexilate u verapamil għandhom jittiehdu fl-istess hin.

Piż

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2) iżda sorveljanza klinika mill-qrib hi rakkomandata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' < 50 kg (ara sezzjoni 4.4).

Sess

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' dabigatran etexilate fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'NVAF.

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriki

Għat-trattament ta' VTE f'pazjenti pedjatriki, it-trattament għandu jinbeda wara trattament b'medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem għal mill-inqas 5 ijiem. Għall-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti, it-trattament għandu jinbeda wara trattament preċedenti.

Il-kapsuli dabigatran etexilate għandhom jittiehdu darbtejn kuljum, doża waħda filgħodu u doża waħda filgħaxija, bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum. L-intervall tad-dożaġġ għandu jkun kemm jista' jkun qrib 12-il siegħa.

Id-doża rakkomandata tal-kapsuli dabigatran etexilate hija bbażata fuq il-piż u l-età tal-pazjent kif muri fit-tabella 4. Id-doża għandha tiġi aġġustata skont il-piż u l-età hekk kif it-trattament jimxi 'l quddiem.

Għal kombinazzjonijiet ta' piż u età mhux elenkati fit-tabella tad-dożaġġ ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni ta' dożaġġ.

Tabella 4: Doża singola u Doża totali ta' kuljum ta' dabigatran etexilate f'milligrammi (mg) skont il-piż f'kilogrammi (kg) u l-età fi snin tal-pazjent

Kombinazzjonijiet ta' piż /età		Doża singola f'mg	Doża totali ta' kuljum f'mg
Piż f'kg	Età fi snin		
11 sa < 13	8 sa < 9	75	150

13 sa < 16	8 sa < 11	110	220
16 sa < 21	8 sa < 14	110	220
21 sa < 26	8 sa < 16	150	300
26 sa < 31	8 sa < 18	150	300
31 sa < 41	8 sa < 18	185	370
41 sa < 51	8 sa < 18	220	440
51 sa < 61	8 sa < 18	260	520
61 sa < 71	8 sa < 18	300	600
71 sa < 81	8 sa < 18	300	600
> 81	10 sa < 18	300	600

Doži singoli li jeħtieġu kombinazzjonijiet ta' aktar minn kapsula waħda:

- 300 mg: żewġ kapsuli ta' 150 mg jew
erba' kapsuli ta' 75 mg
- 260 mg: kapsula waħda ta' 110 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 150 mg jew kapsula waħda
ta' 110 mg flimkien ma' żewġ kapsuli ta' 75 mg
- 220 mg: bħala żewġ kapsuli ta' 110 mg
- 185 mg: bħala kapsula waħda ta' 75 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 110 mg
- 150 mg: bħala kapsula waħda ta' 150 mg jew
żewġ kapsuli ta' 75 mg

Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi qabel u matul it-trattament

Qabel il-bidu tat-trattament, ir-rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR – *estimated glomerular filtration rate*) għandha tkun stmata bl-użu tal-formula ta' Schwartz (il-metodu użat għall-istima tal-kreġatinina għandu jiġi ċċekkjat mal-laboratorju lokali).

It-trattament b' dabigatran etexilate f' pazjenti pedjatriċi b' eGFR ta' < 50 mL/min/1.73 m² huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b' eGFR ta' ≥ 50 mL/min/1.73 m² għandhom jiġu ttrattati bid-doża skont it-tabella 4.

Waqt it-trattament, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi evalwata f' ċerti sitwazzjonijiet kliniċi meta jkun issuspettat li l-funzjoni tal-kliwi tista' tonqos jew tmur għall-aġħar (bħal ipovolemija, deidratazzjoni u b' ċerti prodotti mediċinali li jintużaw fl-istess ħin, eċċ).

Tul tal-użu

It-tul ta' żmien tat-terapija għandu jiġi individwalizzat abbażi tal-valutazzjoni tal-benefiċċju u tar-riskju.

Meta wieħed jinsa jieħu doża

Meta wieħed jinsa jieħu doża ta' dabigatran etexilate, xorta jista' jehodha sa 6 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss. Minn 6 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss 'il quddiem, id-doża li wieħed ikun nesa jieħu għandha tinqabeż.

Qatt m'għandha tittiehed doża doppja biex tpatti għal doži individwali li wieħed ikun nesa jieħu.

Twaqqif ta' dabigatran etexilate

It-trattament b' dabigatran etexilate m'għandux jitwaqqaf mingħajr parir mediku. Il-pazjenti jew il-persuni li jieħdu ħsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jikkura jekk il-pazjent jiżviluppa sintomi gastrointestinali bħal dispepsja (ara sezzjoni 4.8).

Kif taqleb

Trattament b' dabigatran etexilate għal mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem: Hu rakkomandat li tistenna 12-il siegħa wara l-aħħar doża qabel ma taqleb minn dabigatran etexilate għal mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem (ara sezzjoni 4.5).

Mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm għal dabigatran etexilate:

Il-mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm għandha titwaqqaf u dabigatran etexilate għandu jinbeda minn 0 sigħat sa sagħtejn qabel il-ħin li l-pazjent ikun imissu jieħu d-doża li jmiss tat-terapija alternattiva, jew fil-ħin tat-twaqqif f'każ ta' trattament kontinwu (eż. Eparina Mhux Frazzjonata (UFH – *Unfractionated Heparin*) gol-vina) (ara sezzjoni 4.5).

Trattament b'dabigatran etexilate għal antagonisti tal-Vitamina K (VKA – *Vitamin K antagonists*): Pazjenti għandhom jibdew VKA 3 ijiem qabel ma jitwaqqaf dabigatran etexilate.

Minħabba li dabigatran etexilate jista' jkollu effett fuq il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR – *international normalised ratio*), l-INR se jirrifletti ahjar l-effett ta' VKA biss wara li dabigatran etexilate jkun twaqqaf għal mill-inqas jumejn. Sa dak iż-żmien, il-valuri tal-INR għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

VKA għal dabigatran etexilate:

Il-VKA għandu jitwaqqaf. Dabigatran etexilate jista' jingħata hekk kif l-INR ikun ta' < 2.0.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali hu għal użu orali.

Il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajru. Il-kapsuli għandhom jinbelghu shaħ ma' tazza ilma, biex tiffacilita li jitwasslu fl-istonku.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jifthux il-kapsula, għax dan jista' jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Indeboliment sever tal-kliewi (CrCL < 30 mL/min) f'pazjenti adulti
- eGFR < 50 mL/min/1.73 m² f'pazjenti pedjatriċi
- Ħruġ ta' demm attiv u klinikament sinifikanti
- Leżjoni jew kondizzjoni, jekk ikkunsidrata fattur ta' riskju sinifikanti ta' ħruġ maġġuri ta' demm. Dan jista' jinkludi ulċerazzjoni gastrointestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta' neoplazmi malinni f'riskju għoli ta' ħruġ ta' demm, korriment reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar, operazzjoni reċenti fil-moħħ, fis-sinsla tad-dahar jew operazzjoni oftalmoloġika, emorragija reċenti fil-kranju, varici esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjovenuti, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri intraspinali jew intracerebrali
- Trattament fl-istess ħin bi kwalunkwe mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demm oħrajn, eż. eparina mhux frazzjonata (UFH – *unfractionated heparin*), eparini b'piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ.), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ.), mediċini orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm (warfarin, rivaroxaban, apixaban, eċċ.) hlief f'ċirkustanzi speċifiċi. Dawn huma meta tibdel terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demm ma' oħra (ara sezzjoni 4.2), meta UFH tingħata f'dozi meħtieġa biex iżzomm kateter f'vina ċentrali jew f'arterja miftuħ jew meta UFH tingħata waqt asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.5)
- Indeboliment tal-fwied jew mard tal-fwied li hu mistenni li jkollu xi impatt fuq is-sopravivenza
- Trattament fl-istess ħin bl-inibituri qawwija ta' P-gp li ġejjin: ketoconazole sistemiku, cyclosporine, itraconazole, dronedarone u l-kombinazzjoni ta' doża fissa glecaprevir/pibrentasvir (ara sezzjoni 4.5).
- Valvs prostetiċi tal-qalb li jeħtieġu trattament kontra l-koagulazzjoni tad-demm (ara sezzjoni 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju emorragiku

Dabigatran etexilate għandu jintuża b'kawtela f'kondizzjonijiet b'riskju miżjud ta' hrug ta' demm jew bl-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi permezz ta' inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Il-hrug ta' demm jista' jsehh fi kwalunkwe sit matul it-terapija. Tnaqqis mhux spjegat fl-emoglobina u/jew fl-ematokrit jew fil-pressjoni tad-demm, għandu jwassal għal ftitxija għal sit minn fejn ikun qed inixxi d-demm.

Għal pazjenti adulti f'sitwazzjonijiet ta' hrug ta' demm li jkun ta' theddida għall-ħajja jew mhux ikkontrollat, meta jkun meħtieġ it-treġġiġh lura malajr tal-effett kontra l-koagulazzjoni ta' dabigatran, il-mediċina speċifika tat-treġġiġh lura idarucizumab hi disponibbli. L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma ġewx determinati f'pazjenti pedjatriċi.

L-emodijalisi tista' tneħhi dabigatran. Għal pazjenti adulti, demm sħiħ frisk jew plazma friska ffrizata, koncentrazzjoni tal-fattur tal-koagulazzjoni (attivat jew mhux attiv), fattur VIIa rikombinanti jew koncentrat tal-plejtlits huma għażliet possibbli oħrajn (ara wkoll sezzjoni 4.9).

Fi studji kliniċi dabigatran etexilate ġie assoċjat ma' rati oġhla ta' hrug ta' demm gastrointestinali (GI – *gastrointestinal*) maġġuri. Ġie osservat riskju akbar fl-anzjani (≥ 75 sena) għall-kors ta' doża ta' 150 mg darbtejn kuljum. Fatturi ta' riskju ulterjuri (ara wkoll tabella 5) jinkludu medikazzjoni fl-istess waqt b'inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits bħal clopidogrel u acetylsalicylic acid (ASA) jew mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAID – *non steroidal antiinflammatory drugs*), kif ukoll il-preżenza ta' esofagite, gastrite jew rifluss gastroesofagali.

Fatturi ta' riskju

Tabella 5 turi fil-qosor fatturi li jistgħu jżidu r-riskju emorraġiku.

Tabella 5: Fatturi li jistgħu jżidu r-riskju emorraġiku

	Fattur ta' riskju
Fatturi farmakodinamiċi u kinetiċi	Età ta' ≥ 75 sena
Fatturi li jżidu l-livelli ta' dabigatran fil-plazma	<p><u>Maġġuri:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indeboliment moderat tal-kliewi f'pazjenti adulti (CrCL 30-50 mL/min) • Inibituri qawwija ta' P-gp (ara sezzjoni 4.3 u 4.5) • Kommedikazzjoni b'inibitur hafif sa moderat ta' P-gp (eż. amiodarone, verapamil, quinidine u ticagrelor; ara sezzjoni 4.5) <p><u>Minuri:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Piż tal-ġisem baxx (< 50 kg) f'pazjenti adulti
Interazzjonijiet farmakodinamiċi (ara sezzjoni 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA u inibituri oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlits bħal clopidogrel • NSAIDs • SSRIs jew SNRIs • Prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jindebbolixxu l-emostasi
Mard/proċeduri b'riskji emorraġiċi speċjali	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi kongenitali jew miksuba fil-koagulazzjoni • Tromboċitopenija jew difetti funzjonali tal-plejtlits • Bijopsija reċenti, trawma maġġuri • Endokardite kkawżata minn batterja • Esofagite, gastrite jew rifluss gastroesofagali

Data limitata hija disponibbli f' pazjenti adulti li jiżnu < 50 kg (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' dabigatran etexilate flimkien ma' inibituri ta' P-gp ma ġiex studjat f' pazjenti pedjatriċi iżda jista' jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.5).

Prekawzjonijiet u mmaniġġjar tar-riskju emorraġiku

Għall-immaniġġjar ta' komplikazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm, ara wkoll sezzjoni 4.9.

Evalwazzjoni tal-benefiċċju u tar-riskju

Il-preżenza ta' leżjonijiet, kondizzjonijiet, proċeduri u/jew trattament farmakoloġiku (bħal NSAIDs, mediċini kontra l-plejtlits, SSRIs u SNRIs, ara sezzjoni 4.5), li jżidu b'mod sinifikanti r-riskju ta' ħruġ maġġuri ta' demm, teħtieġ evalwazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju u r-riskju. Dabigatran etexilate jrid jingħata biss jekk il-benefiċċju jiżboq ir-riskji ta' ħruġ ta' demm.

Hemm disponibbli *data* klinika limitata għal pazjenti pedjatriċi b'fatturi ta' riskju, inklużi pazjenti b'meningite attiva, enċefalite u axxess fil-kranju (ara sezzjoni 5.1). F'dawn il-pazjenti, dabigatran etexilate għandu jingħata biss jekk il-benefiċċju mistenni jiżboq ir-riskji ta' ħruġ ta' demm.

Sorveljanza klinika mill-qrib

Osservazzjoni mill-qrib għal sinjali ta' ħruġ ta' demm jew anemija hija rakkomandata matul il-perjodu kollu tat-trattament, speċjalment jekk il-fatturi ta' riskju jkunu kkombinati (ara tabella 5 hawn fuq). Għandu jkun hemm attenzjoni partikulari meta dabigatran etexilate jingħata flimkien ma' verapamil, amiodarone, quinidine jew clarithromycin (inibituri ta' P-gp) u b'mod partikulari meta jseħħ ħruġ ta' demm, speċjalment f' pazjenti li jkollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqsa (ara sezzjoni 4.5).

Osservazzjoni mill-qrib għal sinjali ta' ħruġ ta' demm hija rakkomandata f' pazjenti ttrattati fl-istess waqt b'NSAIDs (ara sezzjoni 4.5).

Twaqqif ta' dabigatran etexilate

Pazjenti li jiżviluppaw insuffiċjenza akuta tal-kliewi jridu jwaqqfu dabigatran etexilate (ara wkoll sezzjoni 4.3).

Meta jseħħ ħruġ ta' demm sever, it-trattament għandu jitwaqqaf, is-sors ta' ħruġ ta' demm għandu jkun investigat u f' pazjenti adulti jista' jiġi kkunsidrat użu tas-sustanza speċifika tat-treġġiġħ lura (idarucizumab). L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma ġewx determinati f' pazjenti pedjatriċi. L- emodijalisi tista' tneħhi dabigatran.

Użu ta' inibituri tal-pompa tal-protoni

L-għoti ta' inibitur tal-pompa tal-protoni (PPI – *proton-pump inhibitor*) jista' jiġi kkunsidrat biex jipprevjeni ħruġ ta' demm GI. F'każ ta' pazjenti pedjatriċi għandhom jiġu segwiti rakkomandazzjonijiet ta' tikkettar lokali għall-inibituri tal-pompa tal-protoni.

Parametri tal-koagulazzjoni tal-laboratorju

Għalkemm generalment dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' monitoraġġ antikoagulanti ta' rutina, il-kejl tal-antikoagulazzjoni marbuta ma' dabigatran jista' jkun utli biex tiġi osservata espożizzjoni għolja eċċessiva għal dabigatran fil-preżenza ta' fatturi addizzjonali ta' riskju. Il-ħin ta' thrombin dilwit (dTT – *diluted thrombin time*), il-ħin tat-tagħqid ta' demm ta' ecarin (ECT – *ecarin clotting time*) u l-ħin ta' tromboplastin parzjali attivat (aPTT – *activated partial thromboplastin time*) jistgħu jipprovdu informazzjoni utli, iżda r-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela minhabba varjabilità bejn it-testijiet (ara sezzjoni 5.1). It-test tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR – *International Normalised Ratio*) mhuwiex affidabbli f' pazjenti fuq dabigatran etexilate u židiet pożittivi foloz ta' INR ġew irrappurtati. Għalhekk, it-testijiet tal-INR

m'għandhomx jitwettqu.

Tabella 6 turi l-limiti tat-test tal-koagulazzjoni fil-livell minimu għall-pazjenti adulti li jistgħu jiġu assoċjati ma' zieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Il-limiti rispettivi għall-pazjenti pedjatriċi mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 6: Limiti tat-test tal-koagulazzjoni fil-livell minimu għall-pazjenti adulti li jistgħu jiġu assoċjati ma' zieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm

Test (valur minimu)	Indikazzjoni	
	Prevenzjoni primarja ta' VTE f'operazzjoni ortopedika	SPAF u DVT/PE
dTT [ng/ mL]	> 67	> 200
ECT [x darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal]	L-ebda <i>data</i>	> 3
aPTT [x darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal]	> 1.3	> 2
INR	M'għandux jitwettaq	M'għandux jitwettaq

Użu ta' prodotti mediċinali fibrinolitici għat-trattament ta' puplesija iskemika akuta

L-użu ta' prodotti mediċinali fibrinolitici għat-trattament ta' puplesija iskemika akuta jista' jiġi kkunsidrat jekk il-pazjent ikollu dTT, ECT jew aPTT li ma jaqbzux il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN – *upper limit of normal*) skont il-medda ta' referenza lokali.

Operazzjoni u interventi

Pazjenti fuq dabigatran etexilate li jkollhom operazzjoni jew proċeduri invażivi huma f'riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm. Għalhekk, interventi kirurġiċi jista' jkollhom bżonn it-twaqqif temporanju ta' dabigatran etexilate.

Pazjenti jistgħu jibqgħu fuq dabigatran etexilate waqt li jkun qed jiġu kardjovertiti. M'hemm l-ebda *data* disponibbli għal trattament b'dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li jkollhom asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.2).

Għandu jkun hemm kawtela meta t-trattament jitwaqqaf temporanjament għal interventi, u huwa ggustifikat monitoraġġ tal-attività kontra l-koagulazzjoni tad-demm. It-tneħħija ta' dabigatran f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi tista' tiegħu aktar żmien (ara sezzjoni 5.2). Dan għandu jiġi kkunsidrat qabel kwalunkwe proċedura. F'każijiet bħal dawn, test tal-koagulazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1) jista' jgħin biex jiddetermina jekk l-emostrasi għadhiex indebolita.

Operazzjoni ta' emerġenza jew proċeduri urġenti

Dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf temporanjament. Meta jkun meħtieġ it-treġġiġh lura malajr tal- effett kontra l-koagulazzjoni, il-mediċina speċifika tat-treġġiġh lura (idarucizumab) għal dabigatran hi disponibbli għall-pazjenti adulti. L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma għewx determinati f'pazjenti pedjatriċi. L-emodijalisi tista' tneħħi dabigatran.

It-terapija tat-treġġiġh lura ta' dabigatran tesponi lill-pazjenti għar-riskju trombotiku tal-marda sottostanti tagħhom. It-trattament b'dabigatran etexilate jista' jerga' jinbeda 24 siegħa wara l-ghoti ta' idarucizumab, jekk il-pazjent ikun klinikament stabbli u tkun inkisbet emostrasi adegwata.

Operazzjoni/interventi subakuti

Dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf temporanjament. Operazzjoni/intervent għandhom jiġu ttardjati jekk ikun possibbli b'mill-inqas 12-il siegħa wara l-aħħar doża. Jekk l-operazzjoni ma tkunx tista' tiġi ttardjata, ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jista' jizjed. Dan ir-riskju ta' ħruġ ta' demm

għandu jintiżen kontra l-urgenza tal-intervent.

Operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel

Jekk ikun possibbli, dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi. F'pazjenti li jkunu f'riskju ogħla ta' ħruġ ta' demm jew f'operazzjoni maġġuri fejn emostasi kompluta tista' tkun meħtieġa, ikkunsidra li twaqqaf dabigatran etexilate minn jumejn sa 4 ijiem qabel l-operazzjoni.

Tabella 7 turi fil-qosor ir-regoli għat-twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għal pazjenti adulti.

Tabella 7: Regoli għat-twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għal pazjenti adulti

Funzjoni tal-kliewi (CrCL f' mL/min)	Half-life stmata (sigħat)	Dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf qabel operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel	
		Riskju għoli ta' ħruġ ta' demm jew operazzjoni maġġuri	Riskju standard
≥ 80	~ 13	jumejn qabel	24 siegħa qabel
≥ 50-< 80	~ 15	jumejn sa 3 ijiem qabel	jum sa jumejn qabel
≥ 30-< 50	~ 18	4 ijiem qabel	jumejn sa 3 ijiem qabel (> 48 siegħa)

Ir-regoli għal twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għall-pazjenti pedjatriċi huma miġbura fil-qosor fit-tabella 8.

Tabella 8: Regoli għal twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għal pazjenti pedjatriċi

Funzjoni tal-kliewi (eGFR f' mL/min/1.73 m ²)	Waqqaf dabigatran qabel operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel
> 80	24 siegħa qabel
50 – 80	jumejn qabel
< 50	Dawn il-pazjenti ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.3).

Loppju fis-sinla tad-dahar/loppju epidurali/titqiba fis-sinla tad-dahar

Proċeduri bħal loppju fis-sinla tad-dahar jista' jkollhom bżonn ta' funzjoni emostatika sħiħa.

Ir-riskju ta' ematoma fis-sinla tad-dahar jew ematoma epidurali jista' jizjed f'każijiet ta' titqib trawmatiku jew ripetut, u mill-użu fit-tul ta' kateters epidurali. Wara t-tneħħija ta' kateter, għandu jkun hemm intervall ta' mill-inqas sagħtejn qabel l-għoti tal-ewwel doża ta' dabigatran etexilate. Dawn il-pazjenti jeħtieġu osservazzjoni frekwenti għal sinjali u sintomi newroloġiċi ta' ematoma fis-sinla tad-dahar jew ematoma epidurali.

Fazi ta' wara l-operazzjoni

It-trattament b'dabigatran etexilate għandu jinbeda mill-ġdid/jinbeda wara l-proċedura invażiva jew intervent kirurġiku malajr kemm jista' jkun, sakemm is-sitwazzjoni klinika tkun tippermetti u tkun giet stabbilita emostasi adegwata.

Pazjenti li jkunu f'riskju ta' ħruġ ta' demm jew pazjenti li jkunu f'riskju ta' espożizzjoni eċċessiva, b'mod speċjali pazjenti b'funzjoni tal-kliewi mnaqqsa (ara wkoll tabella 5), għandhom jiġu ttrattati b'kawtela (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Pazjenti b'riskju għoli ta' mortalità kirurġika u b'fatturi ta' riskju intrinziċi għal avvenimenti tromboemboliċi

Hemm *data* limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal dabigatran etexilate disponibbli f'dawn il-pazjenti, u għalhekk għandhom jiġu ttrattati b'attenzjoni.

Operazzjoni minhabba ksur fil-ġenbejn

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' dabigatran etexilate f'pazjenti li jkollhom operazzjoni minhabba ksur fil-ġenbejn. Għalhekk, it-ttrattament mhuwiex rakkommandat.

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'livell għoli ta' enzimi tal-fwied ta' > 2 ULN kienu esklużi fl-istudji ewlenin. M'hemm l-ebda esperjenza ta' trattament disponibbli għal din is-sottopopolazzjoni ta' pazjenti, u għalhekk, l-użu ta' dabigatran etexilate mhux rakkommandat f'din il-popolazzjoni. Indeboliment tal-fwied jew mard tal-fwied li jkunu mistennija li jkollhom kwalunkwe impatt fuq is-sopravivenza huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjoni ma' indutturi ta' P-gp

L-għoti fl-istess hin ta' indutturi ta' P-gp hu mistenni li jwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma, u għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Pazjenti bis-sindrome antifosfolipid

Antikoagulanti Orali b'azzjoni diretta (DOACs) inklużi dabigatran etexilate mhumiex rakkommandati għal pazjenti bi storja ta' trombozi li huma dijanjostikati bis-sindrome antifosfolipid. B'mod partikolari għal pazjenti li huma tripli pożittivi (għal antikoagulanti ta' lupus, antikorpi ta' antikardjolipin u antikorpi ta' kontra l-beta 2-glikoproteina I), il-kura b'DOACs tista' tiġi assoċjata ma' rati miżjuda ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti meta mqabbla mat-terapija b'antagonist ta' vitamina K.

Infart Mijokardijaku (MI – Myocardial Infarction)

Fl-istudju ta' fażi III RE-LY (SPAF, ara sezzjoni 5.1), ir-rata globali ta' MI kienet ta' 0.82, 0.81, u 0.64 % / sena għal dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum, dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum u warfarin, rispettivament, żieda fir-riskju relattiv għal dabigatran ta' 29 % u 27 % meta mqabbel ma' warfarin. Irrispettivament mit-terapija, l-oġhla riskju assolut ta' MI ġie osservat fis- sottogruppi li ġejjin, b'riskju relattiv simili: pazjenti li kellhom MI fil-passat, pazjenti li għandhom ≥ 65 sena bid-dijabete jew inkella marda tal-arterji koronarji, pazjenti b'porzjon ta' tfigħ 'il barra mill-ventrikula tax-xellug ta' < 40 %, u pazjenti b'disfunzjoni moderata tal-kliewi. Flimkien ma' dan, riskju oġhla ta' MI ġie osservat f'pazjenti li kienu qed jieħdu ASA flimkien ma' clopidogrel jew clopidogrel waħdu fl-istess hin.

Fi tliet studji ta' fażi III dwar DVT/PE ikkontrollati b'mod attiv, ġiet irrappurtata rata oġhla ta' MI f'pazjenti li rċievew dabigatran etexilate milli f'dawk li rċievew warfarin: 0.4 % kontra 0.2 % fl-istudji fuq żmien qasir RE-COVER u RE-COVER II; u 0.8 % kontra 0.1 % fl-istudju fit-tul RE-MEDY. Iż- żieda kienet statistikament sinifikanti f'dan l-istudju (p=0.022).

Fl-istudju RE-SONATE, li qabbel lil dabigatran etexilate mal-plaċebo, ir-rata ta' MI kienet ta' 0.1 % għal pazjenti li rċievew dabigatran etexilate u 0.2 % għal pazjenti li rċievew plaċebo.

Pazjenti b'kanċer attiv (DVT/PE, VTE fit-tfal)

L-effikaċja u s-sigurtà ma' ġewx determinati għal pazjenti b'DVT/PE li jkollhom kanċer attiv. Hemm *data* limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal pazjenti pedjatriċi b'kanċer attiv.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal xi pazjenti pedjatriċi speċifiċi ħafna, eż. pazjenti b'mard tal-musrana ż-żgħira fejn l-assorbiment jista' jkun affettwat, għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' sustanza kontra il-koagulazzjoni tad-demm b'rotta ta' għoti parenterali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet tat-trasportatur

Dabigatran etexilate huwa substrat għat-trasportatur tal-effluss P-gp. L-għoti fl-istess ħin ta' inibituri ta' P-gp (ara tabella 9) hu mistenni li jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma.

Jekk ma jkunx deskritt speċifikament mod ieħor, sorveljanza klinika mill-qrib (li tfittex sinjali ta' ħruġ ta' demm jew anemija) hi meħtieġa meta dabigatran jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' P-gp. F'kombinazzjoni ma' xi inibituri ta' P-gp jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.4 u 5.1).

Tabella 9: Interazzjonijiet tat-trasportatur

Inibituri ta' P-gp	
<i>L-użu fl-istess ħin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)</i>	
Ketoconazole	Ketoconazole żied il-valuri totali tal-AUC _{0-∞} u s-C _{max} ta' dabigatran bi 2.38 darba u 2.35 darba, rispettivament, wara doża orali waħda ta' 400 mg, u bi 2.53 darba u 2.49 darba, rispettivament, wara li nġatat doża orali multipla ta' 400 mg ketoconazole darba kuljum.
Dronedarone	Meta dabigatran etexilate u dronedarone ingħataw fl-istess ħin, il-valuri totali tal-AUC _{0-∞} u C _{max} ta' dabigatran żdiedu b'madwar 2.4 darbiet u 2.3 darbiet rispettivament, wara dożaġġ multiplu ta' 400 mg dronedarone bid, u b'madwar 2.1 darbiet u 1.9 darbiet, rispettivament, wara doża waħda ta' 400 mg.
Itraconazole, cyclosporine	Ibbażat fuq riżultati <i>in vitro</i> jista' jkun mistenni effett simili bħal b'ketoconazole.
Glecaprevir / pibrentasvir	L-użu ta' dabigatran etexilate flimkien mal-kombinazzjoni ta' doża fissa tal-inibituri ta' P-gp glecaprevir/pibrentasvir intwera li jżid l-esponiment għal dabigatran u jista' jżid ir-riskju ta' fsada.
<i>L-użu fl-istess ħin mhux rakkomandat</i>	
Tacrolimus	Instab li tacrolimus <i>in vitro</i> għandu livell simili ta' effett inibitorju fuq P-gp bħal dak li ġie osservat b'itraconazole u cyclosporine. Dabigatran etexilate ma ġiex studjat klinikament flimkien ma' tacrolimus. Madankollu, <i>data</i> klinika limitata b'substrat ieħor ta' P-gp (everolimus) tissuġġerixxi li l-inibizzjoni ta' P-gp b'tacrolimus hija aktar dgħajfa minn dik osservata b'inibituri qawwija ta' P-gp.
<i>Għandu jkun hemm kawtela f'każ ta' użu fl-istess ħin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4)</i>	

Verapamil	<p>Meta dabigatran etexilate (150 mg) ingħata flimkien ma' verapamil orali, is-C_{max} u l-AUC ta' dabigatran żdiedu, iżda l-kobor ta' din il-bidla jvarja skont il- ħin tal-għoti u l-formulazzjoni ta' verapamil (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).</p> <p>L-akbar zieda fl-espożizzjoni għal dabigatran kienet osservata bl-ewwel doża ta' formulazzjoni ta' verapamil li terġi l-medicina b'mod immedjat, mogħtija siegħa qabel it-teħid ta' dabigatran etexilate (zieda tas-C_{max} b'madwar 2.8 darbiet u tal-AUC b'madwar 2.5 darbiet). L-effett tnaqqas b'mod progressiv bl-għoti ta' formulazzjoni li terġi l-medicina bil-mod (zieda tas-C_{max} b'madwar 1.9 darbiet u tal-AUC b'madwar 1.7 darbiet) jew l-għoti ta' doži multipli ta' verapamil (zieda tas-C_{max} b'madwar 1.6 darbiet u tal-AUC b'madwar 1.5 darbiet).</p> <p>Ma kien hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti osservata meta verapamil ingħata sagħtejn wara dabigatran etexilate (zieda tas-C_{max} b'madwar 1.1 darbiet u tal-AUC b'madwar 1.2 darbiet). Dan huwa spjegat mill-assorbiment komplut ta' dabigatran wara sagħtejn</p>
Amiodarone	<p>Meta dabigatran etexilate ngħata flimkien ma' doża orali waħda ta' 600 mg ta' amiodarone, il-medda u r-rata tal-assorbiment ta' amiodarone u tal-metabolit attiv tiegħu DEA essenzjalment ma nbidlux. L-AUC u s-C_{max} ta' dabigatran żdiedu b'madwar 1.6 darbiet u 1.5 darbiet, rispettivament. Minhabba l-<i>half-life</i> twila ta' amiodarone, il-potenzjal ta' interazzjoni jista' jeżisti għal ġi mghat wara t-twaqqif ta' amiodarone (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).</p>
Quinidine	<p>Quinidine ngħata bhala doża ta' 200 mg kull sagħtejn sa doża totali ta' 1,000 mg. Dabigatran etexilate ngħata darbtejn kuljum fuq perjodu ta' 3 ijiem konsekuttivi, fit-3rd jum bi jew mingħajr quinidine. L-AUC_{τ,ss} u s-$C_{max,ss}$ ta' dabigatran żdiedu bhala medja b'1.53 darba u 1.56 darba, rispettivament bl-użu fl-istess ħin ta' quinidine (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).</p>
Clarithromycin	<p>Meta clarithromycin (500 mg darbtejn kuljum) ingħata flimkien ma' dabigatran etexilate lill-voluntiera f'saħħithom, kienet osservata zieda tal-AUC b'madwar 1.19-il darba u tas-C_{max} b'madwar 1.15-il darba.</p>
Ticagrelor	<p>Meta doża waħda ta' 75 mg dabigatran etexilate ġiet mogħtija fl-istess waqt ma' doża għolja tal-bidu ta' 180 mg ta' ticagrelor, l-AUC u s-C_{max} ta' dabigatran żdiedu b'1.73 darba u 1.95 darba, rispettivament. Wara doži multipli ta' ticagrelor 90 mg b.i.d. iż-zieda fl-esponiment għal dabigatran kienet ta' 1.56 darba u 1.46 darba għas-C_{max} u l-AUC rispettivament.</p> <p>L-għoti fl-istess ħin ta' doża għolja tal-bidu ta' 180 mg ta' ticagrelor u 110 mg ta' dabigatran etexilate (fi stat fiss) zied l-AUC_{τ,ss} u s-$C_{max,ss}$ ta' dabigatran b'1.49 darba u 1.65 darba, rispettivament, meta mqabbel ma' dabigatran etexilate mogħti waħdu. Meta doża għolja tal-bidu ta' 180 mg ta' ticagrelor ingħatat sagħtejn wara 110 mg ta' dabigatran etexilate (fi stat fiss), iż-zieda tal- AUC_{τ,ss} u s-$C_{max,ss}$ ta' dabigatran naqset għal 1.27 darba u 1.23 darba, rispettivament, meta mqabbla ma' dabigatran etexilate mogħti waħdu. Dan it- teħid mhux fl-istess ħin huwa l-għoti rakkomandat għall-bidu ta' ticagrelor b'doża għolja tal-bidu.</p> <p>L-għoti fl-istess ħin ta' 90 mg ta' ticagrelor b.i.d. (doża ta' manteniment) ma' 110 mg ta' dabigatran etexilate zied l-AUC_{τ,ss} u s-$C_{max,ss}$ aġġustati ta' dabigatran b'1.26 darba u 1.29 darba, rispettivament, meta mqabbel ma' dabigatran etexilate mogħti waħdu.</p>
Posaconazole	<p>Posaconazole jinibixxi wkoll P-gp sa ċertu punt iżda ma ġiex studjat klinikament. Għandu jkun hemm kawtela meta dabigatran etexilate jingħata flimkien ma' posaconazole.</p>

<u>Indutturi ta' P-gp</u>	
L-użu fl-istess hin għandu jiġi evitat.	
eż. rifampicin, St. John's wort (Hypericum perforatum), carbamazepine, jew phenytoin	L-għoti fl-istess hin huwa mistenni li jirriżulta fi tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' dabigatran. Dożaġġ minn qabel tal- <i>probe inducer</i> rifampicin b'doża ta' 600 mg darba kuljum għal 7 ijiem naqqas il-massimu ta' dabigatran totali u l-espożizzjoni totali b'65.5% u 67%, rispettivament. L-effett li jinduċi tnaqqas u dan irriżulta f'espożizzjoni għal dabigatran li kienet qrib dik ta' referenza sa jum 7 wara l-waqfien tat-trattament b'rifampicin. Ma kienet osservata l-ebda zieda addizzjonali fil-bijodisponibilità wara li kienu għaddew 7 ijiem oħra.
<u>Inibituri ta' protease bħal ritonavir</u>	
L-użu fl-istess hin mhux rakkomandat	
eż. ritonavir u l-kombinazzjonijiet tiegħu ma' inibituri oħra tal-protease	Dawn jaffettwaw P-gp (bħala inibitur jew bħala induttur). Ma ġewx studjati u għalhekk mhumiex rakkomandati għal trattament fl-istess hin ma' dabigatran etexilate.
<u>Substrat ta' P-gp</u>	
Digoxin	Fi studju li sar fuq 24 persuna f'saħħitha, meta dabigatran etexilate ngħata flimkien ma' digoxin, ma kien osservat l-ebda tibdil fuq digoxin u l-ebda tibdil klinikament rilevanti fuq l-espożizzjoni għal dabigatran.

Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem u prodotti mediċinali kontra l-aggregazzjoni tal-plejtlits

M'hemmx esperjenza jew hemm esperjenza limitata biss bit-trattamenti li ġejjin li jistgħu jzidu r-riskju ta' hruġ ta' demm meta jintużaw fl-istess hin ma' dabigatran etexilate: mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem bħal eparina mhux frazzjonata (UFH – *unfractionated heparin*), eparini b'piż molekulari baxx (LMWH – *low molecular weight heparins*), u derivattivi tal-eparina (fondaparinux, desirudin), prodotti mediċinali trombolitiċi, u antagonisti tal-vitamina K, rivaroxaban jew mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem orali oħrajn (ara sezzjoni 4.3), u prodotti mediċinali kontra l-aggregazzjoni tal-plejtlits bħal antagonisti tar-riċettur GPIIb/IIIa, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, dextran, u sulfinpyrazone (ara sezzjoni 4.4).

Mid-*data* miġbura fl-istudju ta' fażi III RE-LY (ara sezzjoni 5.1) kien osservat li l-użu fl-istess hin ta' mediċini orali jew parenterali oħrajn kontra l-koagulazzjoni tad-demem, iżid ir-rati ta' hruġ ta' demm maġġuri kemm b'dabigatran etexilate kif ukoll b'warfarin b'madwar 2.5 darbiet, primarjament assoċjat ma' sitwazzjonijiet meta taqleb minn mediċina kontra l-koagulazzjoni tad-demem għal oħra (ara sezzjoni 4.3). Barra dan, l-użu fl-istess hin ta' mediċini kontra l-plejtlits, ASA jew clopidogrel bejn wieħed u iehor irdoppja r-rati ta' hruġ ta' demm maġġuri kemm b'dabigatran etexilate kif ukoll b'warfarin (ara sezzjoni 4.4).

UFH jista' jingħata b'dozi meħtieġa biex jinżamm kateter f'vina ċentrali jew f'arterja miftuħ jew waqt asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.3).

Tabella 10: Interazzjonijiet ma' mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem u prodotti mediċinali kontra l-aggregazzjoni tal-plejtlits

NSAIDs	NSAIDs li jingħataw għal analġesija ta' żmien qasir ġew murija li mhumiex marbuta ma' zieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm meta jingħataw flimkien ma' dabigatran etexilate. B'użu kroniku fl-istudju RE-LY, l-NSAIDs ziedu r-riskju ta' hruġ ta' demm b'madwar 50% kemm b'dabigatran etexilate kif ukoll b'warfarin.
--------	---

Clopidogrel	F'voluntiera rġiel żgħażaġh f'saħħithom, l-għoti fl-istess ħin ta' dabigatran etexilate u clopidogrel ma rriżulta fl-ebda titwil addizzjonali fil-ħinijiet ta' ħruġ ta' demm kapillari meta mqabbel ma' terapija li fiha clopidogrel jingħata waħdu. Flimkien ma' dan, l-AUC _{τ,ss} u s-C _{max,ss} ta' dabigatran u l-kejl tal-koagulazzjoni għall-effett ta' dabigatran jew l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits bhala kejl tal-effett ta' clopidogrel, baqgħu essenzjalment mhux mibdula meta tqabblu trattament ikkombinat u t-trattamenti rispettivi b'medicina waħda. B'doża għolja tal-bidu ta' 300 mg jew 600 mg clopidogrel, l-AUC _{τ,ss} u C _{max,ss} ta' dabigatran żdiedu b'madwar 30-40% (ara sezzjoni 4.4).
ASA	L-għoti flimkien ta' ASA u 150 mg ta' dabigatran etexilate darbtejn kuljum jista' jżid ir-riskju ta' kwalunkwe ħruġ ta' demm minn 12% għal 18% u 24% b'81 mg u 325 mg ASA, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).
LMWH	L-użu fl-istess ħin ta' LMWHs, bhal enoxaparin u dabigatran etexilate ma ġiex mistharreg speċifikament. Wara li t-trattament inbidel minn trattament ta' 3 ijiem b'40 mg enoxaparin s.c. darba kuljum, 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' enoxaparin, l-espożizzjoni għal dabigatran kienet ftit aktar baxxa minn dik wara l-għoti ta' dabigatran etexilate (doża waħda ta' 220 mg) waħdu. Attività oġhla kontra Fxa/FIIa ġiet osservata wara l-għoti ta' dabigatran etexilate bi trattament minn qabel b'enoaparin meta mqabbla ma' dik wara trattament b'dabigatran etexilate waħdu. Dan hu kkunsidrat li jiġri minħabba l-effett <i>carry-over</i> ta' trattament b'enoaparin, u huwa meqjus bhala li mhuwiex klinikament rilevanti. Testijiet oħrajn ta' antikoagulazzjoni relatati ma' dabigatran ma nbidlux b'mod sinifikanti bi trattament minn qabel b'enoaparin.

Interazzjonijiet oħra

Tabella 11: Interazzjonijiet oħra

<i>Inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs – selective serotonin re-uptake inhibitors) jew inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs – selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors)</i>	
SSRIs, SNRIs	SSRIs u SNRIs żiedu r-riskju ta' ħruġ ta' demm f'RE-LY fil-gruppi kollha ta' trattament.
<i>Sustanzi li jinfluwenzaw il-pH gastrika</i>	
Pantoprazole	Meta dabigatran etexilate nġhata flimkien ma' pantoprazole, kien osservat tnaqqis fl-AUC ta' dabigatran ta' madwar 30%. Pantoprazole u inibituri tal-pompa tal-protoni (PPI – <i>proton-pump inhibitors</i>) oħrajn ingħataw flimkien ma' dabigatran etexilate fi studji kliniċi, u ma deherx li trattament fl-istess ħin b'PPI inaqqas l-effikaċja ta' dabigatran etexilate.
Ranitidine	L-għoti ta' ranitidine flimkien ma' dabigatran etexilate ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-ammont ta' assorbiment ta' dabigatran.

Interazzjonijiet marbuta mal-profil metaboliku ta' dabigatran etexilate u dabigatran

Dabigatran etexilate u dabigatran mhumiex metabolati mis-sistema taċ-ċitokrom P450 u m'għandhom l-ebda effetti *in vitro* fuq l-enzimi taċ-ċitokrom P450 tal-bniedem. Għalhekk, interazzjonijiet relatati tal-prodott mediċinali mhumiex mistennija b'dabigatran.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistghu joħorġu tqal għandhom jevitaw li joħorġu tqal waqt it-trattament bi dabigatran etexilate.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' dabigatran etexilate f' nisa tqal. Studji f' animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bniedem mhux magħruf. Dabigatran etexilate m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar.

Treddiġh

M'hemm l-ebda *data* klinika dwar l-effett ta' dabigatran fuq trabi li jkunu qed jerdgħu. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament bi dabigatran etexilate.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-bniedem.

Fi studji fuq l-animali, ġie osservat effett fuq il-fertilità tan-nisa fis-sura ta' tnaqqis fl-impjantazzjonijiet u zieda fit-telf ta' qabel l-impjantazzjonib' doża ta' 70 mg/kg (li tirrappreżenta livell ta' espożizzjoni tal-plażma ta' 5 darbiet oġhla meta mqabbel mal-pazjenti). Ma ġew osservati l-ebda effetti oħra fuq il-fertilità tan-nisa. Ma kien hemm l-ebda influwenza fuq il-fertilità tal-irġiel. B'doži li kienu tossiċi għall-ommijiet (li jirrapreżentaw livell ta' espożizzjoni tal-plażma minn 5 sa 10 darbiet oġhla meta mqabbel mal-pazjenti), ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u fil-vijabilità tal-embriju u l-fetu flimkien ma' zieda fil-varjazzjonijiet tal-fetu, fil-firien u fil-fniek. Fl-istudju ta' qabel u wara t-twelid, kienet osservata zieda fil-mortalità tal-fetu b'doži li kienu tossiċi għall-ommijiet (doża li tikkorrispondi għal-livell ta' espożizzjoni tal-plażma li huwa 4 darbiet oġhla minn dak osservat fil-pazjenti).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dabigatran etexilate m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Dabigatran etexilate ġie evalwat fi studji kliniċi globali f' madwar 64,000 pazjent; li minnhom madwar 35,000 pazjent ġew ittrattati b' dabigatran etexilate.

B'kollox, madwar 9% tal-pazjenti ttrattati għal operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel tal-ġenbejn jew tal-irkoppa (trattament għal żmien qasir sa 42 jum), 22% tal-pazjenti b' fibrillazzjoni atrijali ttrattati għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku (trattament fit-tul sa 3 snin), 14% tal-pazjenti ttrattati għal DVT/PE u 15% tal-pazjenti ttrattati għall-prevenzjoni ta' DVT/PE kellhom reazzjonijiet avversi.

L-aktar avveniment li kien irrappurtat b'mod komuni huwa ħruġ ta' demm li seħħ f' madwar 14 % tal-pazjenti ttrattati għal żmien qasir għal operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, 16.6 % f' pazjenti b' fibrillazzjoni atrijali ttrattati għal tul ta' żmien għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku, u f' 14.4 % tal-pazjenti adulti ttrattati għal DVT/PE. Flimkien ma' dan, ħruġ ta' demm seħħ f' 19.4 % tal-pazjenti fl-istudju dwar il-prevenzjoni ta' DVT/PE, RE-MEDY (pazjenti adulti), u f' 10.5 % tal-pazjenti fl-istudju dwar il-prevenzjoni ta' DVT/PE, RE-SONATE (pazjenti adulti).

Billi l-popolazzjonijiet ta' pazjenti ttrattati fit-tliet indikazzjonijiet mhumiex komparabbli u l-

avvenimenti ta' hruġ ta' demm huma distribwiti fuq diversi Klassijiet tas-Sistemi u tal-Organi (SOC – *System Organ Classes*), deskrizzjoni fil-qosor ta' hruġ ta' demm maġġuri u kull hruġ ta' demm huma kkategorizzati skont l-indikazzjoni u pprovdu fit-tabelli 13-17 hawn taht.

Għalkemm bi frekwenza baxxa fi studji kliniċi, hruġ ta' demm maġġuri jew sever jista' jsehh u, irrispettivament mill-post fejn iseħh, jista' jwassal għal riżultati li jikkawżaw diżabilità, ikunu ta' periklu għall-ħajja jew anki fatali.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 12 turi r-reazzjonijiet avversi identifikati minn studji u *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq fl-indikazzjonijiet għall-prevenzjoni ta' VTE primarja wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa, prevenzjoni ta' puplesija tromboembolika u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali, trattament ta' DVT/PE u prevenzjoni ta' DVT/PE. Dawn huma kklassifikati skont il-kategoriji tal-Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi (SOC – *System Organ Class*) u l-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 12: Reazzjonijiet avversi

SOC / Terminu ppreferut.	Frekwenza		
	Prevenzjoni ta' VTE primarja wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa	Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali	Trattament ta' DVT/PE u prevenzjoni ta' DVT/PE
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika			
Anemija	Mhux komuni	Komuni	Mhux komuni
Tnaqqis fl-emoglobina	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Tromboċitopenija	Rari	Mhux komuni	Rari
Tnaqqis fl-ematokrit	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Newtropenija	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Agranuloċitosi	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni			
Sensittività eċċessiva għall-medicina	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Raxx	Rari	Mhux komuni	Mhux komuni
Ħakk	Rari	Mhux komuni	Mhux komuni
Reazzjoni anafilattika	Rari	Rari	Rari
Anġjoedima	Rari	Rari	Rari
Urtikarja	Rari	Rari	Rari
Bronkospazmu	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża			
Emorragija fil-kranju	Rari	Mhux komuni	Rari

Disturbi vaskulari			
Ematoma	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Emorragija	Rari	Mhux komuni	Mhux komuni
Emorragija mill-ferita	Mhux komuni	-	
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali			
Epistassi	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Emoptisi	Rari	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali			
Emorragija gastrointestinali	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Ugigh ta' zaqq	Rari	Komuni	Mhux komuni
Dijarea	Mhux komuni	Komuni	Mhux komuni
Dispepsja	Rari	Komuni	Komuni
Nawseja	Mhux komuni	Komuni	Mhux komuni
Emorragija mir-rektum	Mhux komuni	Mhux komuni	Komuni
Emorragija tal-murliti	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Ulċera gastrointestinali, li tinkludi ulċera esofagali	Rari	Mhux komuni	Mhux komuni
Gastroesofagite	Rari	Mhux komuni	Mhux komuni
Marda ta' rifluss gastroesofagali	Rari	Mhux komuni	Mhux komuni
Rimettar	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Disfaġja	Rari	Mhux komuni	Rari
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Funzjoni tal-fwied anormali/Test tal-funzjoni tal-fwied anormali	Komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Żieda ta' alanine aminotransferase	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Żieda ta' aspartate aminotransferase	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Żieda tal-enzimi tal-fwied	Mhux komuni	Rari	Mhux komuni
Iperbilirubinemija	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
Emorragija mill-ġilda	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Alopeċja	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi			
Emartrozi	Mhux komuni	Rari	Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
Emorragija ġenituroloġika, li tinkludi ematurja	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Emorragija fis-sit tal-injezzjoni	Rari	Rari	Rari
Emorragija fis-sit tal-kateter	Rari	Rari	Rari
Tisfija bid-demm	Rari	-	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
Emorragija trawmatika	Mhux komuni	Rari	Mhux komuni
Emorragija fis-sit tal-inciżjoni	Rari	Rari	Rari
Ematoma wara l-proċedura	Mhux komuni	-	-
Emorragija wara l-proċedura	Mhux komuni	-	
Anemija wara l-operazzjoni	Rari	-	-
Tisfija wara l-proċedura	Mhux komuni	-	-
Tnixxija mill-ferita	Mhux komuni	-	-

Proċeduri kirurġiċi u mediċi			
Tnixxija mill-ferita	Rari	-	-
Tnixxija wara l-proċedura	Rari	-	-

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet ta' hruġ ta' demm

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' dabigatran etexilate jista' jkun assoċjat ma' riskju akbar ta' hruġ ta' demm li ma jidhirx jew li jkun evidenti minn kwalunkwe tessut jew organu. Is- sinjali, is-sintomi u s-severità (inkluż riżultat fatali) ivarjaw skont il-post u l-grad jew il-firxa tal-hruġ ta' demm u/jew l-anemija. Fl-istudji kliniċi hruġ ta' demm mill-mukuża (eż. gastrointestinali, ġenitourinarja) kien osservat b'mod aktar frekwenti waqt trattament fit-tul b'dabigatran etexilate meta mqabbel ma' trattament b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar fil-laboratorju tal-emoglobina/ematokrit huwa ta' valur biex jiġi identifikat hruġ ta' demm li ma jidhirx. Ir-riskju ta' hruġ ta' demm jista' jiżdied f'ċerti gruppi ta' pazjenti eż. dawk il-pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi u/jew fuq trattament fl-istess hin li jaffettwa l-emostasi jew b'inibituri qawwija ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4 Riskju emorraġiku). Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jiġu osservati bhala dgħufija, dehra pallida, sturdament, uġiġh ta' ras jew nefha mhux spjegata, qtuġh ta' nifs, u xokk mhux spjegat.

Komplikazzjonijiet magħrufa ta' hruġ ta' demm bhas-sindrome tal-kompartiment u insuffiċjenza akuta tal-kliewi minhabba ipoperfusjoni u nefropatija relatata mal-antikoagulanti f'pazjenti b'fatturi ta' riskju li jippreddisponu ġew irrappurtati għal dabigatran etexilate. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġija għandha tiġi kkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni fi kwalunkwe pazjent ittrattat b'medicina kontra l-koagulazzjoni tad-demm. Għal pazjenti adulti, sustanza ta' treġġiġh lura speċifika għal dabigatran, idarucizumab, hija disponibbli f'każ ta' hruġ ta' demm li ma jistax jiġi kkontrollat (ara Sezzjoni 4.9).

Prevenzjoni primarja ta' VTE f'operazzjoni ortopedika

Tabella 13 turi n-numru (%) ta' pazjenti li kellhom ir-reazzjoni avversa hruġ ta' demm matul il-perjodu ta' trattament fil-prevenzjoni ta' VTE fiż-żewġ studji kliniċi importanti ħafna, skont id-doża.

Tabella 13: Numru (%) ta' pazjenti li kellhom ir-reazzjoni avversa hruġ ta' demm

	Dabigatran etexilate 150 mg darba kuljum N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg darba kuljum N (%)	Enoxaparin N (%)
Ittrattati	1,866 (100.0)	1,825 (100.0)	1,848 (100.0)
Hruġ ta' demm maġġuri	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Kull hruġ ta' demm	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar

Tabella 14 turi każijiet ta' hruġ ta' demm ikkategorizzati fi hruġ ta' demm maġġuri u kwalunkwe każ ta' hruġ ta' demm fl-istudju importanti ħafna li ttestja l-prevenzjoni ta' puplesija tromboembolika u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali.

Tabella 14: Każijiet ta' hruġ ta' demm fi studju li ttestja l-prevenzjoni ta' puplesija tromboembolika u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali

	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn	Warfarin

	kuljum	kuljum	
Persuni magħżula b'mod każwali	6,015	6,076	6,022
Ħruġ ta' demm maġġuri	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Ħruġ ta' demm fil-kranju	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
Ħruġ ta' demm gastrointestinali	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Ħruġ ta' demm fatali	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Ħruġ ta' demm minuri	1,566 (13.16 %)	1,787 (14.85 %)	1,931 (16.37 %)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm	1,759 (14.78 %)	1,997 (16.60 %)	2,169 (18.39 %)

Persuni li ntgħażlu b'mod każwali għal dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum jew 150 mg darbtejn kuljum kellhom riskju aktar baxx b'mod sinifikanti ta' ħruġ ta' demm ta' periklu għal ħajja u ħruġ ta' demm fil-kranju meta mqabbel ma' warfarin [$p < 0.05$]. Iż-żewġ qawwiet tad-doża ta' dabigatran etexilate kellhom ukoll rata totali ta' ħruġ ta' demm li kienet aktar baxxa b'mod statistikament sinifikanti. Persuni li ntgħażlu b'mod każwali għal 110 mg dabigatran etexilate darbtejn kuljum kellhom riskju aktar baxx b'mod sinifikanti għal ħruġ ta' demm maġġuri meta mqabbel ma' warfarin (proporzjon ta' periklu ta' 0.81 [$p=0.0027$]). Persuni li ntgħażlu b'mod każwali għal 150 mg dabigatran etexilate darbtejn kuljum kellhom riskju oġhla b'mod sinifikanti għal ħruġ ta' demm gastrointestinali maġġuri meta mqabbel ma' warfarin (proporzjon ta' periklu ta' 1.48 [$p=0.0005$]). Dan l-effett gie osservat primarjament f'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena. Il-benefiċċju kliniku ta' dabigatran fir-rigward tal-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku u tnaqqis fir-riskju ta' ICH meta mqabbel ma' warfarin hu ppreservat fis-sottogruppi individwali kollha, eż. indeboliment tal-kliewi, età, użu ta' prodotti mediċinali oħra fl-istess hin bħal mediċini kontra l-plejtlits jew inibituri ta' P-gp. Waqt li ċerti sottogruppi ta' pazjenti huma f'riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm maġġuri meta ttrattati b'mediċina kontra l-koagulazzjoni tad-demm, ir-riskju żejjed ta' ħruġ ta' demm għal dabigatran hu minħabba ħruġ ta' demm gastrointestinali, li tipikament jiġi osservat fi żmien l-ewwel 3-6 xhur wara l-bidu tat-terapija b'dabigatran etexilate.

Trattament ta' DVT u PE, u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti (trattament ta' DVT/PE)

Tabella 15 turi avvenimenti ta' ħruġ ta' demm fl-istudji miġbura f'daqqa importanti ħafna RE-COVER u RE-COVER II li ttestjaw it-trattament ta' DVT u PE. Fl-istudji miġbura f'daqqa, il-punti aħħarin primarji tas-sigurtà ta' ħruġ ta' demm maġġuri, ħruġ ta' demm maġġuri jew klinikament rilevanti u kwalunkwe ħruġ ta' demm, kienu aktar baxxi b'mod sinifikanti minn warfarin f'livell alpha nominali ta' 5%.

Tabella 15: Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm fl-istudji RE-COVER u RE-COVER II li ttestjaw it- trattament ta' DVT u PE

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin	Proporzjon ta' periklu kontra warfarin (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %)
Pazjenti inklużi fl-analiżi tas-sigurtà	2,456	2,462	
Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri	24 (1.0 %)	40 (1.6 %)	0.60 (0.36, 0.99)
Ħruġ ta' demm fil-kranju	2 (0.1 %)	4 (0.2 %)	0.50 (0.09, 2.74)
Ħruġ ta' demm GI maġġuri	10 (0.4 %)	12 (0.5 %)	0.83 (0.36, 1.93)

Ħruġ ta' demm ta' periklu għall-ħajja	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)	0.66 (0.19, 2.36)
Avvenimenti maġġuri ta' ħruġ ta' demm/ħruġ ta' demm klinikament rilevanti	109 (4.4 %)	189 (7.7 %)	0.56 (0.45, 0.71)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm	354 (14.4 %)	503 (20.4 %)	0.67 (0.59, 0.77)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm GI	70 (2.9 %)	55 (2.2 %)	1.27 (0.90, 1.82)

Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm għaż-żewġ trattamenti huma magħduda mill-ewwel tehid ta' dabigatran etexilate jew warfarin wara li t-terapija parenterali kienet twaqfet (perjodu ta' trattament orali biss). Dan jinkludi l-avvenimenti kollha ta' ħruġ ta' demm li sehhew matul it-terapija b' dabigatran etexilate. L-avvenimenti kollha ta' ħruġ ta' demm li sehhew matul it-terapija b' warfarin huma inklużi ħlief dawk matul il-perjodu meta kienet qed tingħata terapija b' warfarin flimkien ma' dik parenterali.

Tabella 16 turi avvenimenti ta' ħruġ ta' demm fl-istudju importanti ħafna RE-MEDY li ttestja l-prevenzjoni ta' DVT u PE. Xi avvenimenti ta' ħruġ ta' demm (MBEs/CRBEs; kwalunkwe ħruġ ta' demm) kienu aktar baxxi b' mod sinifikanti f' livell alpha nominali ta' 5% f' pazjenti li kienu qed jirċievu dabigatran etexilate meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu warfarin.

Tabella 16: Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm fl-istudju RE-MEDY li ttestja l-prevenzjoni ta' DVT u PE

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin	Proporzjon ta' periklu kontra warfarin (Intervall ta' Kunfidenza ta' 95 %)
Pazjenti ttrattati	1,430	1,426	
Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Ħruġ ta' demm fil-kranju	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	Mhux kalkulabbli*
Ħruġ ta' demm GI maġġuri	4 (0.3 %)	8 (0.5 %)	Mhux kalkulabbli*
Ħruġ ta' demm ta' periklu għall-ħajja	1 (0.1 %)	3 (0.2 %)	Mhux kalkulabbli*
Avveniment maġġuri ta' ħruġ ta' demm/ħruġ ta' demm klinikament rilevanti	80 (5.6 %)	145 (10.2 %)	0.55 (0.41, 0.72)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm	278 (19.4 %)	373 (26.2 %)	0.71 (0.61, 0.83)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm GI	45 (3.1 %)	32 (2.2 %)	1.39 (0.87, 2.20)

*HR ma jistax jiġi stmat għax ma kien hemm l-ebda avveniment fl-ebda wieħed mill-koorti/trattamenti

Tabella 17 turi avvenimenti ta' ħruġ ta' demm fl-istudju importanti ħafna RE-SONATE li ttestja l-prevenzjoni ta' DVT u PE. Ir-rata tal-kombinazzjoni ta' MBEs/CRBEs u r-rata ta' kwalunkwe ħruġ ta' demm kienet aktar baxxa b' mod sinifikanti f' livell alpha nominali ta' 5% f' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo meta mqabbel ma' dawk li kienu qed jirċievu dabigatran etexilate.

Tabella 17: Avvenimenti ta' hruġ ta' demm fl-istudju RE-SONATE li ttestja l-prevenzjoni ta' DVT u PE

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Proporzjon ta' periklu kontra plaċebo (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %)
Pazjenti ttrattati	684	659	
Avvenimenti ta' hruġ ta' demm maġġuri	2 (0.3 %)	0	Ma jistax jiġi kkalkulat*
Hruġ ta' demm fil-kranju	0	0	Ma jistax jiġi kkalkulat*
Hruġ ta' demm GI maġġuri	2 (0.3 %)	0	Ma jistax jiġi kkalkulat*
Hruġ ta' demm ta' periklu għall-hajja	0	0	Ma jistax jiġi kkalkulat*
Avveniment maġġuri ta' hruġ ta' demm/hruġ ta' demm klinikament rilevanti	36 (5.3 %)	13 (2.0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Kwalunkwe hruġ ta' demm	72 (10.5 %)	40 (6.1 %)	1.77 (1.20, 2.61)
Kwalunkwe hruġ ta' demm GI	5 (0.7 %)	2 (0.3 %)	2.38 (0.46, 12.27)

*HR ma jistax jiġi stmat għax ma kien hemm l-ebda avveniment fl-ebda wieħed mit-trattamenti

Agranuloċitosi u newtrogenija

Agranuloċitosi u newtrogenija ġew irrappurtati b'mod rari hafna waqt l-użu ta' wara l-approvazzjoni ta' dabigatran etexilate. Peress li r-reazzjonijiet avversi huma rappurtati fl-ambjent ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, mhux possibbli li l-frekwenza tagħhom tiġi determinata b'mod affidabbli. Ir-rata ta' rappurtar kienet stmata bħala 7 avvenimenti għal kull miljun sena ta' pazjent għal agranuloċitosi u bħala 5 avvenimenti għal kull miljun sena ta' pazjent għal newtrogenija.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' dabigatran etexilate fit-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi ġiet studjata f'żewġ studji ta' fażi III (DIVERSITY u 1160.108). B'kollox, 328 pazjent pedjatriku ġew ittrattati b'dabigatran etexilate. Il-pazjenti rċivew dożi aġġustati għall-età u l-piż ta' formulazzjoni ta' dabigatran etexilate adattata għall-età.

B'mod globali, il-profil tas-sigurtà fit-tfal huwa mistenni li jkun l-istess bħal fl-adulti.

B'kollox, 26% tal-pazjenti pedjatriċi ttrattati b'dabigatran etexilate għal VTE u għall-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti kellhom reazzjonijiet avversi.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 18 turi r-reazzjonijiet avversi identifikati mill-istudji fit-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi. Dawn huma kklassifikati skont il-kategoriji tal-Klassifika tas-Sistemi u tal-Organji (SOC – *System Organ Class*) u l-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 18: Reazzjonijiet avversi

	Frekwenza
SOC / Terminu ppreferut.	Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Anemija	Komuni
Tnaqqis fl-emoglobina	Mhux komuni
Tromboċitopenija	Komuni
Tnaqqis fl-ematokrit	Mhux komuni
Newtrogenija	Mhux komuni
Agranuloċitosi	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	
Sensittività eċċessiva għall-medicina	Mhux komuni
Raxx	Komuni
Ħakk	Mhux komuni
Reazzjoni anafilattika	Mhux magħruf
Angjoedima	Mhux magħruf
Urtikarja	Komuni
Bronkospazmu	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	
Emorraġija fil-kranju	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	
Ematoma	Komuni
Emorraġija	Mhux magħruf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Epistassi	Komuni
Emoptisi	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	
Emorraġija gastrointestinali	Mhux komuni
Ugħi ta' zaqq	Mhux komuni
Dijarea	Komuni
Dispepsja	Komuni
Nawseja	Komuni
Emorraġija mir-rektum	Mhux komuni
Emorraġija tal-murliti	Mhux magħruf
Ulċera gastrointestinali, li tinkludi ulċera esofagali	Mhux magħruf
Gastroesofaġite	Mhux komuni
Marda ta' rifluss gastroesofagali	Komuni
Rimettar	Komuni
Disfaġja	Mhux komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Funzjoni tal-fwied anormali/Test tal-funzjoni tal-fwied anormali	Mhux magħruf
Żieda ta' alanine aminotransferase	Mhux komuni
Żieda ta' aspartate aminotransferase	Mhux komuni
Żieda tal-enzimi tal-fwied	Komuni
Iperbilirubinemija	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Emorraġija mill-ġilda	Mhux komuni
Alopeċja	Komuni
Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Emartroži	Mhux magħruf

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Emorraġija ġenitouroloġika, li tinkludi ematurja	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħruf
Emorraġija fis-sit tal-kateter	Mhux magħruf
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Emorraġija trawmatika	Mhux komuni
Emorraġija fis-sit tal-inċiżjoni	Mhux magħruf

Reazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm

Fiz-żewġ studji ta' fażi III fl-indikazzjoni ta' trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi, total ta' 7 pazjenti (2.1%) kellhom avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri, 5 pazjenti (1.5%) kellhom avvenimenti ta' ħruġ ta' demm klinikament rilevanti iżda mhux maġġuri u 75 pazjent (22.9%) kellhom avvenimenti ta' ħruġ ta' demm minuri. Il-frekwenza tal-avvenimenti ta' ħruġ ta' demm b'mod globali kienet oġhla fil-grupp tal-akbar età (12 sa < 18-il sena: 28.6%) milli fil- gruppi ta' età iżgħar (twelid sa < sentejn: 23.3%; 2 sa < 12-il sena: 16.2%). Ħruġ ta' demm maġġuri jew sever, irrispettivament mill-post fejn isehh, jista' jwassal għal riżultati li jikkawżaw diżabilità, ikunu ta' periklu għall-ħajja jew anki fatali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz ta' HPRRA Pharmacovigilance.

Websajt: www.hpra.ie

4.9 Doża eċċessiva

Doži ta' dabigatran etexilate oġhla minn dawk rakkomandati, jesponu lill-pazjent għal zieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm.

F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, testijiet tal-koagulazzjoni jistgħu jgħinu biex jiġi determinat riskju ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Test ta' dTT kwantitattiv ikkalibrat jew kejl ripetut ta' dTT jippermetti t-tbassir tal-ħin li fih ser jintlaħqu ċerti livelli ta' dabigatran (ara sezzjoni 5.1), ukoll f'każ li jkunu nbdew miżuri addizzjonali, eż. id-dijalisi.

Antikoagulazzjoni eċċessiva jista' jkollha bżonn ta' interruzzjoni tat-trattament b'dabigatran etexilate. Minħabba li dabigatran jitneħħa l-biċċa l-kbira mill-kliewi, għandha tinzamm dijurezi adegwata. Billi t-twaħħil mal-proteina huwa baxx, dabigatran jista' jkun dijalizzat; hemm esperjenza klinika limitata biex turi l-benefiċċju ta' din il-metodoloġija fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 5.2).

Immaniġġjar ta' komplikazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm

F'każ ta' komplikazzjonijiet emorraġiċi, it-trattament b'dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf u s-sors ta' ħruġ ta' demm għandu jkun investigat. Skont is-sitwazzjoni klinika trattament adattat ta' appoġġ, bħal emostasi kirurġika u sostituzzjoni tal-volum tad-demm, għandu jingħata fid-diskrezzjoni tat-tabib li jagħti riċetta.

Għal pazjenti adulti f'sitwazzjonijiet meta jkun meħtieġ it-treġġiġh lura malajr tal-effett kontra l-koagulazzjoni ta' dabigatran, hemm disponibbli l-mediċina speċifika tat-treġġiġh lura (idarucizumab) li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' dabigatran. L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma ġewx determinati f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4).

Konċentri ta' fatturi tal-koagulazzjoni (attivati jew mhux attivati) jew Fattur VIIa rikombinanti,

jistgħu jiġu kkunsidrati. Hemm xi evidenza sperimentali li tappoġġja r-rwol ta' dawn il-prodotti mediċinali li jreġġgħu lura l-effett antikoagulanti ta' dabigatran, iżda *data* dwar l-utilità tagħhom f'ambjenti kliniċi kif ukoll fuq ir-riskju possibbli ta' tromboemboliżmu *rebound* hija limitata hafna. It-testijiet tal-koagulazzjoni jistgħu ma jibqgħux affidabbli wara l-għoti ta' konċentrati ta' fatturi tal-koagulazzjoni suġġeriti. Għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jinterpreta dawn it-testijiet. Wiehed għandu jikkunsidra wkoll l-għoti ta' konċentrati tal-plejtlits f'każijiet fejn tkun preżenti tromboċitopenija jew ikunu ntużaw prodotti mediċinali kontra l-plejtlits li jaħdmu fit-tul. It-trattamenti sintomatiċi kollha għandhom jingħataw skont il-ġudizzju tat-tabib.

Skont id-disponibilità lokali, konsultazzjoni ma' espert tal-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta' ħruġ ta' demm maġġuri.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antitrombotiċi, inibituri diretti ta' thrombin, Kodiċi ATC: B01AE07.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dabigatran etexilate hu *prodrug* ta' molekula żgħira li ma juri l-ebda attività farmakoloġika. Wara l-għoti mill-ħalq, dabigatran etexilate ikun assorbit malajr u jinbidel għal dabigatran permezz ta' idrolisi kkatalizzata minn esterase fil-plażma u fil-fwied. Dabigatran huwa inibitur potenti, kompetittiv, reversibbli u dirett ta' thrombin, u huwa l-prinċipju attiv ewlieni fil-plażma. Minħabba li thrombin (serine protease) jippermetti l-bidla ta' fibrinogen għal fibrin waqt il-kaskata tal-koagulazzjoni, l-inibizzjoni tiegħu tipprevjeni l-iżvilupp ta' trombus. Dabigatran jinibixxi thrombin ħieles, thrombin imwaħħal mal-fibrin u l-aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunata minn thrombin.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vivo* u *ex vivo* fuq l-annimali wrew effikaċja antitrombotika u attività kontra l-koagulazzjoni ta' dabigatran wara l-għoti ġol-vina u ta' dabigatran etexilate wara l-għoti orali f'mudelli varji tat-trombozi fl-annimali.

Hemm korrelazzjoni ċara bejn il-konċentrazzjoni ta' dabigatran fil-plażma u l-grad tal-effett kontra l-koagulazzjoni, ibbażat fuq studji ta' fażi II. Dabigatran itawwal il-ħin ta' thrombin (TT – *thrombin time*), ECT, u aPTT.

It-test ta' TT dilwit (dTT – *diluted thrombin time*) kwantitattiv ikkalibrat jipprovdi stima tal-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dabigatran li tista' titqabbel mal-konċentrazzjonijiet fil-plażma mistennija ta' dabigatran. Meta l-assaġġ ta' dTT ikkalibrat jagħti riżultat tal-konċentrazzjoni ta' dabigatran fil-plażma fil-limitu jew taħt il-limitu tal-kwantifikazzjoni, għandu jiġi kkunsidrat assaġġ addizzjonali tal-koagulazzjoni bħal TT, ECT jew aPTT.

L-ECT jista' jipprovdi kejl dirett tal-attività ta' inibituri diretti ta' thrombin.

It-test tal-aPTT huwa disponibbli hafna u jipprovdi indikazzjoni approssimattiva tal-intensità tal-antikoagulazzjoni miksuba b'dabigatran. Madankollu, it-test tal-aPTT għandu sensitività limitata u mhux adattat għal kwantifikazzjoni preċiża tal-effett antikoagulanti, speċjalment f'konċentrazzjonijiet għoljin ta' dabigatran fil-plażma. Ghalkemm valuri għoljin ta' aPTT għandhom jiġu interpretati b'kawtela, valur għoli ta' aPTT jindika li l-pazjent hu antikoagulat.

Ġeneralment, jista' jiġi ssoponut li dan il-kejl tal-attività kontra l-koagulazzjoni jista' jirrifletti l-livelli ta' dabigatran u jista' jipprovdi gwida għall-evalwazzjoni tar-riskju ta' ħruġ ta' demm, i.e. li jaqbeż in-90 percentil tal-inqas livelli ta' dabigatran jew assaġġ tal-koagulazzjoni bħal aPTT imkejje

fil-livell minimu (għal-limiti ta' aPTT ara sezzjoni 4.4, tabella 6) hu kkunsidrat li hu assoċjat ma' riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm.

Prevenzjoni primarja ta' VTE f'operazzjoni ortopedika

Il-medja ġeometrika fi stat fiss (wara jum 3) tal-konċentrazzjoni massima ta' dabigatran fil-plażma, imkejla madwar 2 sigħat wara l-ġħoti ta' 220 mg ta' dabigatran etexilate, kienet ta' 70.8 ng/mL, b'medda ta' 35.2-162 ng/mL (medda ta' 25-75 perċentil). Il-medja ġeometrika tal-konċentrazzjoni minima ta' dabigatran, imkejla fit-tmiem tal-intervall ta' dożaġġ (i.e. 24 siegħa wara doża ta' 220 mg ta' dabigatran), bhala medja kienet ta' 22.0 ng/mL, b'medda ta' 13.0-35.7 ng/mL (medda ta' 25-75 perċentil).

Fi studju ddedikat esklussivament f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina, CrCL 30-50 mL/min) ittrattati b'dabigatran etexilate 150 mg QD, il-medja ġeometrika tal-konċentrazzjoni minima ta' dabigatran, imkejla fit-tmiem tal-intervall ta' dożaġġ, bhala medja kienet ta' 47.5 ng/mL, b'medda ta' 29.6-72.2 ng/mL (medda ta' 25-75 perċentil).

F'pazjenti ttrattati għall-prevenzjoni ta' VTEs wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa b'220 mg ta' dabigatran etexilate darba kuljum,

- id-90 perċentil tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran kien ta' 67 ng/mL, imkejla fil-livell minimu (20-28 siegħa wara d-doża ta' qabel) (ara sezzjoni 4.4 u 4.9),
- id-90 perċentil ta' aPTT fil-livell minimu (20-28 siegħa wara d-doża ta' qabel kien ta' 51 sekonda, li huwa 1.3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal.

L-ECT ma tkejjilx f'pazjenti ttrattati għall-prevenzjoni ta' VTEs wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn jew tal-irkoppa b'220 mg ta' dabigatran etexilate darba kuljum.

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF b'fattur ta' riskju wieħed jew aktar (SPAF – stroke prevention in atrial fibrillation)

Il-medja ġeometrika fi stat fiss tal-konċentrazzjoni massima ta' dabigatran fil-plażma, imkejla madwar sagħtejn wara doża ta' 150 mg dabigatran etexilate mogħtija darbtejn kuljum, kienet ta' 175 ng/mL, b'medda ta' 117-275 ng/mL (medda ta' 25-75 perċentil). Il-medja ġeometrika tal-konċentrazzjoni minima ta' dabigatran, imkejla fil-livell minimu filgħodu, fit-tmiem tal-intervall tad-dożaġġ (i.e. 12-il siegħa wara d-doża ta' 150 mg ta' dabigatran filgħaxija), kienet bhala medja ta' 91.0 ng/mL, b'medda ta' 61.0-143 ng/mL (medda ta' 25-75 perċentil).

Għal pazjenti b'NVAF ittrattati għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku b'150 mg ta' dabigatran etexilate darbtejn kuljum,

- id-90 perċentil tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran imkejla fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel) kien ta' madwar 200 ng/mL,
- ECT fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel), oghla b'madwar 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal jirreferi għad-90 perċentil osservat tat-titwil ta' ECT ta' 103 sekondi,
- proporzjon ta' aPTT akbar mid-doppju tal-limitu ta' fuq tan-normal (titwil ta' aPTT ta' madwar 80 sekonda), fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel) jirrifletti id-90 perċentil tal-osservazzjonijiet.

Trattament ta' DVT u PE, u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti (DVT/PE)

F'pazjenti ttrattati għal DVT u PE b'150 mg ta' dabigatran etexilate darbtejn kuljum, il-medja ġeometrika tal-konċentrazzjoni minima ta' dabigatran, imkejla fi żmien 10-16-il siegħa wara doża, fit-tmiem tal-intervall tad-dożaġġ (i.e. 12-il siegħa wara d-doża ta' filgħaxija ta' 150 mg dabigatran), kienet ta' 59.7 ng/mL, b'medda ta' 38.6-94.5 ng/mL (medda ta' 25-75 perċentil). Għat-trattament ta' DVT u PE, b'dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum,

- id-90 perċentil tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran imkejla fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel) kien ta' madwar 146 ng/mL,

- ECT fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel), oghla b'madwar 2.3 darbiet meta mqabbel mal-linja bażi jirreferi għad-90 percentil osservat tat-titwil ta' ECT ta' 74 sekonda,
- id-90 percentil ta' aPTT fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel) kien ta' 62 sekonda, li huwa 1.8 darbiet meta mqabbel mal-linja bażi.

F'pazjenti ttrattati għall-prevenzjoni ta' rikorrenza ta' DVT u PE b'150 mg ta' dabigatran etexilate darbtejn kuljum, mhux disponibbli *data* farmakokinetika.

Effikaċja klinika u sigurtà

Origini etnika

Ma ġew osservati l-ebda differenzi etniċi klinikament rilevanti fost pazjenti Kawkasi, Afrikani-Amerikani, Ispaniċi, Ġappuniżi jew Ċiniżi.

Studji kliniċi fil-profilassi ta' VTE wara operazzjoni maġġuri ta' sostituzzjoni tal-ġogi

F'2 studji kbar biex tiġi kkonfermata d-doża, li kienu *randomised*, bi grupp *parallel* u *double-blind*, il-pazjenti li kienet qed issirilhom operazzjoni ortopedika maġġuri mhux urgenti ppjanata minn qabel (waħda għal operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa u waħda għal operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn), irċivew 75 mg jew 110 mg dabigatran etexilate fi żmien 1-4 sigħat mill-operazzjoni, segwit minn 150 jew 220 mg darba kuljum wara dan il-perjodu, wara li kienet inkisbet l-emostasi, jew enoxaparin 40 mg fil-jum ta' qabel l-operazzjoni u kuljum wara l-operazzjoni. Fl-istudju RE-MODEL (sostituzzjoni tal-irkoppa) it-ttrattament kien għal 6-10 ijiem u fl-istudju RE-NOVATE (sostituzzjoni tal-ġenbejn) għal 28-35 jum. Total ta' 2,076 pazjent (irkoppa) u 3,494 pazjent (ġenbejn) ġew ittrattati rispettivament.

Kompost ta' VTE totali (li jinkludi PE u DVT prossimali u distali, kemm sintomatiċi kif ukoll asintomatiċi, osservati permezz ta' venografija ta' rutina) u mortalità mill-kawżi kollha, ikkostitwixxa l-punt aħhari primarju għaż-żewġ studji. Kompost ta' VTE maġġuri (li jinkludi PE u DVT prossimali, kemm sintomatiċi kif ukoll asintomatiċi, osservati permezz ta' venografija ta' rutina) u mortalità marbuta ma' VTE, ikkostitwixxa punt aħhari sekondarju, u huwa kkunsidrat li hu ta' rilevanza klinika aħjar.

Ir-riżultati taż-żewġ studji wrew li l-effett antitrombotiku ta' 220 mg u 150 mg dabigatran etexilate statistikament ma kienx inferjuri għal dak ta' enoxaparin fuq VTE totali u l-mortalità mill-kawżi kollha. Il-*point estimate* għall-inċidenza ta' VTE maġġuri u mortalità marbuta ma' VTE għad-doża ta' 150 mg kien f'it aħjar minn dak ta' enoxaparin (tabella 19). Riżultati aħjar kienu osservati bid-doża ta' 220 mg fejn il-stent ta' VTE maġġuri kien f'it aħjar minn dak ta' enoxaparin (tabella 19).

L-istudji kliniċi saru f'popolazzjoni ta' pazjenti b'età medja ta' > 65 sena.

Ma kien hemm l-ebda differenzi fl-istudji kliniċi ta' fażi 3 għad-*data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà bejn l-irġiel u n-nisa.

Fil-popolazzjoni ta' pazjenti studjati ta' RE-MODEL u RE-NOVATE (5,539 pazjent ittrattat), 51% kienu jbatu minn pressjoni għolja fl-istess ħin, 9% minn dijabete fl-istess ħin, 9% minn marda tal-arterji koronarji fl-istess ħin, u 20% kellhom storja medika ta' insuffiċjenza venaż. L-ebda waħda minn dan il-mard ma wriet impatt fuq l-effetti ta' dabigatran fuq il-prevenzjoni ta' VTE jew ir-rati ta' ħruġ ta' demm.

Data għall-punt aħhari ta' VTE maġġuri u mortalità assoċjata ma' VTE, kienu omoġenji fir-rigward tal-punt aħhari primarju tal-effikaċja, u huma muriġa fit-tabella 19.

Data għall-punt aħhari ta' VTE totali u mortalità mill-kawżi kollha, huma muriġa fit-tabella 20.

Data għall-punti aħharin ta' ħruġ ta' demm maġġuri ġġudikat, huma muriġa fit-tabella 21 hawn taht.

Tabella 19: Analizi ta' VTE magġuri u mortalità assoċjata ma' VTE matul il-perjodu ta' trattament fl-istudji RE-MODEL u RE-NOVATE dwar operazzjonijiet ortopediċi

Prova	Dabigatran etexilate 220 mg darba kuljum	Dabigatran etexilate 150 mg darba kuljum	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (ġenbejn)			
N	909	888	917
Inċidenzi (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Proporzjon ta' riskju fuq enoxaparin	0.78	1.09	
CI ta' 95 %	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (irkoppa)			
N	506	527	511
Inċidenzi (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Proporzjon ta' riskju fuq enoxaparin	0.73	1.08	
CI ta' 95 %	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

Tabella 20: Analizi ta' VTE totali u mortalità mill-kawzi kollha matul il-perjodu ta' trattament fl-istudji RE-NOVATE u RE-MODEL dwar operazzjonijiet ortopediċi

Prova	Dabigatran etexilate 220 mg darba kuljum	Dabigatran etexilate 150 mg darba kuljum	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (ġenbejn)			
N	880	874	897
Inċidenzi (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Proporzjon ta' riskju fuq enoxaparin	0.9	1.28	
CI ta' 95 %	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (irkoppa)			
N	503	526	512
Inċidenzi (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Proporzjon ta' riskju fuq enoxaparin	0.97	1.07	
CI ta' 95 %	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

Tabella 21: Avvenimenti magġuri ta' hruġ ta' demm skont it-trattament fl-istudji individwali RE-MODEL u RE-NOVATE

Prova	Dabigatran etexilate 220 mg darba kuljum	Dabigatran etexilate 150 mg darba kuljum	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (ġenbejn)			
Pazjenti ttrattati N	1,146	1,163	1,154
Numru ta' MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (irkoppa)			
Pazjenti ttrattati N	679	703	694
Numru ta' MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAf b'fattur ta' riskju wieħed

jew aktar

L-evidenza klinika dwar l-effikaċja ta' dabigatran etexilate hija miksuba mill-istudju RE-LY (*Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy* [Evalwazzjoni Randomised ta' terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demm fit-tul]), studju b'aktar minn ċentru wieħed, multinazzjonali, bi grupp parallel, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ta' żewġ dozi *blinded* ta' dabigatran etexilate (110 mg u 150 mg darbtejn kuljum) imqabbla ma' warfarin *open-label* f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali f'riskju moderat sa għoli ta' puplesija u emboliżmu sistemiku. L-oġġettiv primarju f'dan l-istudju kien biex jiġi determinat jekk dabigatran etexilate kienx inferjuri għal warfarin biex inaqqas l-okkorrenza tal-punt aħhari kompost ta' puplesija u emboliżmu sistemiku. Is-superjorità statistika giet analizzata wkoll.

Fl-istudju RE-LY, total ta' 18,113-il pazjent intgħażlu b'mod każwali, b'età medja ta' 71.5 snin u punteġġ CHADS₂ medju ta' 2.1. Il-popolazzjoni ta' pazjenti kienet ta' 64% irġiel, 70% Kawkasi u 16% Asjatiċi. Għall-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal warfarin, il-medja tal-perċentwali ta' ħin fil-medda terapewtika (TTR – *time in therapeutic range*) (INR 2-3) kienet ta' 64.4% (medjan ta' TTR ta' 67%).

L-istudju RE-LY wera li dabigatran etexilate, b'doża ta' 110 mg darbtejn kuljum, mhuwiex inferjuri għal warfarin fil-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'individwi b'fibrillazzjoni atrijali, b'riskju mnaqqas ta' ICH, hruġ ta' demm totali u hruġ ta' demm maġġuri. Id-doża ta' 150 mg darbtejn kuljum tnaqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' puplesija iskemika u emorraġika, mewt vaskulari, ICH u hruġ ta' demm totali meta mqabbla ma' warfarin. Ir-rati ta' hruġ ta' demm maġġuri b'din id-doża kienu komparabbli ma' warfarin. Ir-rati ta' infart mijokardijaku żdiedu bi ftit b'dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum u 150 mg darbtejn kuljum meta mqabbla ma' warfarin (proporzjon ta' periklu 1.29; p=0.0929 u proporzjon ta' periklu 1.27; p=0.1240, rispettivament). B'monitoraġġ imtejjeb tal- INR il-benefiċċji osservati ta' dabigatran etexilate meta mqabbla ma' warfarin jonqsu.

Tabelli 22-24 juru dettalji tar-riżultati ewlenin fil-popolazzjoni totali:

Tabella 22: Analizi tal-ewwel okkorrenza ta' puplesija jew emboliżmu sistemiku (punt aħhari primarju) matul il-perjodu tal-istudju f'RE-LY

	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin
Persuni magħzula b'mod każwali	6,015	6,076	6,022
Puplesija u/jew emboliżmu sistemiku			
Incidenzi (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Proporzjon ta' periklu fuq warfarin (CI ta' 95 %)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
superjorità ta' valur p	p=0.2721	p=0.0001	

% jirreferi għar-rata ta' każijiet annwali

Tabella 23: Analizi tal-ewwel okkorrenza ta' puplesiji iskemiċi jew emorraġiċi matul il-perjodu tal-istudju f'RE-LY

	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin

Persuni magħżula b'mod każwali	6,015	6,076	6,022
Puplesija			
Inċidenzi (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
Valur p	0.3553	0.0001	
Emboliżmu sistemiku			
Inċidenzi (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
Valur p	0.3099	0.1582	
Puplesija iskemika			
Inċidenzi (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
Valur p	0.3138	0.0351	
Puplesija emorraġika			
Inċidenzi (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
Valur p	0.0001	< 0.0001	

% jirreferi għar-rata ta' każijiet annwali

Tabella 24: Analizi tal-kawżi kollha u sopravivenza kardjovaskulari matul il-perjodu tal-istudju F'RE-LY

	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin
Persuni magħżula b'mod każwali	6,015	6,076	6,022
Mortalità mill-kawżi kollha			
Inċidenzi (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
Valur p	0.1308	0.0517	
Mortalità vaskulari			
Inċidenzi (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
Valur p	0.2081	0.0430	

% jirreferi għar-rata ta' każijiet annwali

Tabelli 25-26 juru r-rizultati tal-punt aħhari primarju tal-effikaċja u s-sigurtà f' sottopopolazzjonijiet rilevanti:

Għall-punt aħhari primarju, puplesija u emboliżmu sistemiku, l-ebda sottogrupp (i.e., età, piż, sess, funzjoni tal-kliwi, etniċità, eċċ.) ma ġie identifikat bi proporzjon ta' riskju differenti meta mqabbel ma' warfarin.

Tabella 25: Proporzjon ta' Periklu u CI ta' 95 % għal puplesija/emboliżmu sistemiku skont is- sottogruppi

Punt aħhari	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum vs. warfarin	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum vs. warfarin
Età (snin)		
< 65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65 ≤ u < 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 ≤ u < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ u < 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)

Għall-punt aħhari primarju tas-sigurtà ta' hruġ ta' demm maġġuri kien hemm interazzjoni tal-effett tat- trattament u l-età. Ir-riskju relattiv ta' hruġ ta' demm b' dabigatran meta mqabbel ma warfarin, żdied mal-età. Ir-riskju relattiv kien l-ogħla f' pazjenti li kellhom ≥ 75 sena. L-użu fl-istess hin tas-sustanzi kontra l-plejtlits ASA jew clopidogrel bejn wieħed u ieħor jirdoppja r-rati ta' MBE kemm b' dabigatran etexilate kif ukoll b' warfarin. Ma kien hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti tal-effetti tat-trattament bis-sottogruppi tal-funzjoni tal-kliwi u l-punteġġ CHADS₂.

Tabella 26: Proporzjon ta' Periklu u CI ta' 95 % għal hruġ ta' demm maġġuri skont is- sottogruppi

Punt aħhari	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum vs. warfarin	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum vs. warfarin
Età (snin)		
< 65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
65 ≤ u < 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 ≤ u < 50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
50 ≤ u < 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)
Użu ta' ASA	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Użu ta' Clopidogrel	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

RELY-ABLE (Estensjoni multicentrika fit-tul tat-trattament b' dabigatran f' pazjenti b' fibrillazzjoni atrijali li lestew l-istudju RE-LY)

L-istudju ta' estensjoni ta' RE-LY (RELY-ABLE) ipprova informazzjoni addizzjonali dwar is-sigurtà għal koorti ta' pazjenti li komplew bl-istess doża ta' dabigatran etexilate kif assenjat fl-istudju RE-LY. Il-pazjenti kienu eliġibbli għall-istudju RELY-ABLE jekk huma ma kinux waqfu jiehdu l-medicina tal-istudju b' mod permanenti meta kellhom il-vista finali tagħhom tal-istudju

RE-LY. Il-pazjenti rreġistrati komplew jirċievu l-istess doża *double-blind* ta' dabigatran etexilate allokata b'mod każwali f'RE-LY, għal perjodu sa 43 xahar ta' segwitu wara RE-LY (il-medja totali ta' segwitu RE-LY + RELY-ABLE, 4.5 snin). Kien hemm 5,897 pazjent irreġistrati, li jirrappreżentaw 49 % tal-pazjenti oriġinarjament assenjati b'mod każwali biex jirċievu dabigatran etexilate f'RE-LY u 86 % tal-pazjenti eliġibbli għal RELY-ABLE.

Matul is-sentejn u nofs addizzjonali ta' trattament f'RELY-ABLE, b'esponiment massimu ta' aktar minn 6 snin (esponiment totali f'RELY + RELY-ABLE), il-profil tas-sigurtà fit-tul ta' dabigatran etexilate ġie kkonfermat għaż-żewġ dożi tat-test ta' 110 mg b.i.d. u 150 mg b.i.d. Ma ġew osservati l- ebda sejbiet godda tas-sigurtà.

Ir-rati tar-riżultati tal-avvenimenti, li jinkludu hrug ta' demm maġġuri u avvenimenti ohrajn ta' hrug ta' demm, kienu konsistenti ma' dawk osservati f'RE-LY.

Data minn studji mhux ta' intervent

Studju mhux ta' intervent (GLORIA-AF), għabar b'mod prospettiv (fit-tieni fażi tiegħu) *data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'NVAF li kien għadu kif ġew dijanjostikati fuq dabigatran etexilate f'ambjent reali. L-istudju kien jinkludi 4,859 pazjent fuq dabigatran etexilate (55% ittrattati b'150 mg bid, 43% ittrattati b'110 mg bid, 2% ittrattati b'75 mg bid). Il-pazjenti ġew segwiti għal sentejn. Il-puntegġi CHADS₂ u HAS-BLED medji kienu ta' 1.9 u 1.2, rispettivament. Iz-żmien medju ta' segwitu fuq terapija kien ta' 18.3 xhur. Fsada maġġuri seħhet f'0.97 għal kull 100 sena ta' pazjent. Fsada li kienet ta' periklu għall-ħajja kienet irrappurtata f'0.46 għal kull 100 sena ta' pazjent, emorragija fil-kranju f'0.17 għal kull 100 sena ta' pazjent u fsada gastrointestinali f'0.60 għal kull 100 sena ta' pazjent. Il-puplesija seħhet f'0.65 għal kull 100 sena ta' pazjent.

Barra dan, fi studju mhux ta' intervent [Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157-164] f'aktar minn 134,000 pazjent anzjan b'NVAF fl-Istati Uniti (li jikkontribwixxu aktar minn 37,500 sena ta' pazjent ta' żmien ta' segwitu fuq it-terapija) dabigatran etexilate (84% tal-pazjenti ttrattati b'150 mg bid, 16% tal-pazjenti ttrattati b'75 mg bid) kien assoċjat ma' riskju mnaqqas ta' puplesija iskemika (proporzjon ta' periklu 0.80, intervall ta' kunfidenza [CI – *confidence interval*] ta' 95% 0.67-0.96), emorragija fil-kranju (proporzjon ta' periklu 0.34, CI 0.26-0.46), u mortalità (proporzjon ta' periklu 0.86, CI 0.77-0.96) u riskju akbar ta' fsada gastrointestinali (proporzjon ta' periklu 1.28, CI 1.14-1.44) meta mqabbel ma' warfarin. Ma nstabet l-ebda differenza għal fsada maġġuri (proporzjon ta' periklu 0.97, CI 0.88-1.07).

Dawn l-osservazzjonijiet f'ambjenti reali huma konsistenti mal-profil tas-sigurtà u l-effikaċja stabbilit għal dabigatran etexilate fl-istudju RE-LY f'din l-indikazzjoni.

Pazjenti li għaddew minn intervent koronarju perkutanju (PCI – Percutaneous coronary intervention) bi stent

Studju prospettiv, randomised, open-label, b'punt aħhari blinded (PROBE – *prospective, randomised, open-label, blinded endpoint*) (Fażi IIIb) biex jevalwa terapija doppja b'dabigatran etexilate (110 mg jew 150 mg bid) flimkien ma' clopidogrel jew ticagrelor (antagonist ta' P2Y₁₂) kontra terapija tripla b'warfarin (aġġustat għal INR 2.0 – 3.0) flimkien ma' clopidogrel jew ticagrelor u ASA twestaq fuq 2,725 pazjent b'fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari li għaddew minn PCI bi stent (RE-DUAL PCI). Il-pazjenti kienu randomised għal terapija doppja b'dabigatran etexilate 110 mg bid, terapija doppja b'dabigatran etexilate 150 mg bid jew terapija tripla b'warfarin. Pazjenti anzjani barra mill-Istati Uniti (età ta' ≥ 80 sena għall-pajjiżi kollha, età ta' ≥ 70 sena għall-Ġappun) ġew assenjati b'mod każwali għall-grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 110 mg jew għall-grupp ta' terapija tripla b'warfarin. Il-punt aħhari primarju kien punt aħhari kombinat ta' fsada maġġuri bbażata fuq id- definizzjoni ta' ISTH jew avveniment ta' fsada mhux maġġuri klinikament rilevanti.

L-inċidenza tal-punt aħhari primarju kienet ta' 15.4% (151 pazjent) fil-grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 110 mg meta mqabbla ma' 26.9% (264 pazjent) fil-grupp ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.52; CI ta' 95 % 0.42, 0.63; P < 0.0001 għal nuqqas ta' inferjorità u P < 0.0001 għal superjorità) u 20.2% (154 pazjent) fil-grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 150 mg

meta mqabbel ma' 25.7% (196 pazjent) fil-grupp korrispondenti ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.72; CI ta' 95% 0.58, 0.88; P < 0.0001 għal nuqqas ta' inferjorità u P=0.002 għal superjorità). Bħala parti mill-analiżi deskrittiva, avvenimenti maġġuri ta' fsada ta' TIMI (Trombolisi f'Infart Mijokardijaku [*Trombolysis In Myocardial Infarction*]) kienu aktar baxxi fiż-żewġ gruppi ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate milli fil-grupp ta' terapija tripla b'warfarin: 14-il avveniment (1.4%) fil-grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 110 mg meta mqabbel ma' 37 avveniment (3.8%) fil-grupp ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.37; CI ta' 95% 0.20, 0.68; P=0.002) u 16-il avveniment (2.1%) fil-grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 150 mg meta mqabbel ma' 30 avveniment (3.9%) fil-grupp korrispondenti ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.51; CI ta' 95% 0.28, 0.93; P=0.03). Iż-żewġ gruppi ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate kellhom rati aktar baxxi ta' emorraġija fil-kranju mill-grupp korrispondenti ta' terapija tripla b'warfarin: 3 avvenimenti (0.3%) fil-grupp ta' terapija doppja b'110 mg dabigatran etexilate meta mqabbel ma' 10 avvenimenti (1.0%) fil-grupp ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.30; CI ta' 95% 0.08, 1.07; P=0.06) u avveniment wiehed (0.1%) fil-grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 150 mg meta mqabbel ma' 8 avvenimenti (1.0%) fil-grupp korrispondenti ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.12; CI ta' 95% 0.02, 0.98; P=0.047). L-inċidenza tal-punt aħhari kompost tal-effikaċja ta' mewt, avvenimenti tromboemboliċi (infart mijokardijaku, puplesija jew emboliżmu sistemiku) jew vaskularizzazzjoni mhux ipplanata mill-ġdid fiż-żewġ gruppi ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate ma kinitx inferjuri għall-grupp ta' terapija tripla b'warfarin (13.7 % kontra 13.4 % rispettivament; HR 1.04; CI ta' 95 %: 0.84, 1.29; P=0.0047 għal nuqqas ta' inferjorità). Ma kienx hemm differenzi statistiċi fil-komponenti individwali tal-punti finali tal-effikaċja bejn iż-żewġ gruppi ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate u terapija tripla b'warfarin.

Dan l-istudju wera li terapija doppja, b'dabigatran etexilate u antagonist ta' P2Y12, naqqset b'mod sinifikanti r-riskju ta' fsada kontra terapija tripla b'warfarin, b'nuqqas ta' inferjorità għall-kompost ta' avvenimenti tromboemboliċi f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali li għaddew minn PCI bi stent.

Trattament ta' DVT u PE fl-adulti (trattament għal DVT/PE)

L-effikaċja u s-sigurtà ġew investigati f'żewġ studji replikati, b'aktar minn ċentru wiehed, double blind, bi grupp parallel, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, RE-COVER u RE-COVER II. Dawn l-istudji qabblu dabigatran etexilate (150 mg darbtejn kuljum) ma' warfarin (mira ta' INR ta' 2.0-3.0) f'pazjenti b'DVT u/jew PE akuti. L-oġġettiv primarju ta' dawn l-istudji kien biex jiġi determinat nuqqas ta' inferjorità ta' dabigatran etexilate għal warfarin fit-tnaqqis tal-okkorrenza tal-punt aħhari primarju li kien il-kompost ta' DVT u/jew PE sintomatiċi rikorrenti u mwiet relatati fil-perjodu ta' trattament ta' 6 xhur.

Fl-istudji miġbura f'daqqa RE-COVER u RE-COVER II, total ta' 5,153 pazjent intgħażlu b'mod każwali u 5,107 ġew ittrattati.

It-tul ta' zmien tat-trattament b'doża fissa ta' dabigatran kien ta' 174.0 jum mingħajr monitoraġġ tal-koagulazzjoni. Għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal warfarin, iż-żmien medjan fil-medda terapewtika (INR 2.0 sa 3.0) kien ta' 60.6%.

L-istudji wrew li trattament b'dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum ma kienx inferjuri għal trattament b'warfarin (margini ta' nuqqas ta' inferjorità għal RE-COVER u RE-COVER II: 3.6 għad-differenza fir-riskju u 2.75 għall-proporzjon ta' periklu).

Tabella 27: Analizi tal-punti aħharin primarji u sekondarji tal-effikaċja (VTE hu kompost ta' DVT u/jew PE) sat-tmiem tal-perjodu ta' wara t-trattament għall-istudji miġbura f'daqqa RE-COVER u RE-COVER II

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin
Pazjenti ttrattati	2,553	2,554

VTE sintomatika rikorrenti u mewt relatat ma' VTE	68 (2.7 %)	62 (2.4 %)
Proporzjon ta' periklu kontra warfarin (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %)	1.09 (0.77, 1.54)	
Punti ahharin sekondarji tal-effikaċja		
VTE sintomatika rikorrenti u mwiet mill-kawzi kollha	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	3.52, 5.13	3.34, 4.91
DVT sintomatika	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	1.29, 2.35	1.09, 2.08
PE sintomatika	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.70, 1.54	0.67, 1.49
Imwiet marbuta ma' VTE	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Imwiet mill-kawzi kollha	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	1.49, 2.62	1.52, 2.66

Prevenzjoni ta' DVT rikorrenti u PE fl-adulti (prevenzjoni ta' DVT/PE)

Żewġ studji *double-blind* li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, bi grupp parallel, twettqu f'pazjenti li kienu ttrattati fil-passat b'terapija kontra l-koagulazzjoni. RE-MEDY, studju kkontrollat b'warfarin, irregistra pazjenti li kienu diġà ttrattati għal 3 sa 12-il xahar bil-htieġa ta' trattament addizzjonali kontra l-koagulazzjoni, u RE-SONATE, studju kkontrollat bi placebo irregistra pazjenti diġà ttrattati għal 6 sa 18-il xahar b'inibituri tal-Vitamina K.

L-oġġettiv tal-istudju RE-MEDY kien li jqabbel is-sigurtà u l-effikaċja ta' dabigatran etexilate orali (150 mg darbtejn kuljum) ma' warfarin (mira ta' INR ta' 2.0-3.0) għat-trattament fit-tul u l-prevenzjoni ta' DVT u/jew PE rikorrenti u sintomatika. Total ta' 2,866 pazjent intgħażlu b'mod każwali u 2,856 pazjenti ġew ittrattati. It-tul ta' żmien tat-trattament b'dabigatran etexilate varja minn 6 sa 36 xahar (medjan ta' 534.0 jum). Għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal warfarin, iż-żmien medjan fil-medda terapewtika (INR 2.0-3.0) kien ta' 64.9 %.

RE-MEDY wera li trattament b'dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum ma kienx inferjuri għal warfarin (margini ta' nuqqas ta' inferjorità: 2.85 għall-proporzjon ta' periklu u 2.8 għad-differenza fir- riskju).

Tabella 28: Analizi tal-punti ahharin primarji u sekondarji tal-effikaċja (VTE hu kompost ta' DVT u/jew PE) sat-tmiem tal-perjodu ta' wara t-trattament għall-istudju RE-MEDY

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin
--	---	----------

Pazjenti ttrattati	1,430	1,426
VTE sintomatika rikorrenti u mewt relatata ma' VTE	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Proporzjon ta' periklu kontra warfarin (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %)	1.44 (0.78, 2.64)	
margini ta' nuqqas ta' inferjorità	2.85	
Pazjenti b'avveniment wara 18-il xahar	22	17
Riskju kumulattiv wara 18-il xahar (%)	1.7	1.4
Differenza fir-riskju kontra warfarin (%)	0.4	
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %		
margini ta' nuqqas ta' inferjorità	2.8	
Punti ahħarin sekondarji tal-effikaċja		
VTE sintomatika rikorrenti u mwiet mill-kawzi kollha	42 (2.9 %)	36 (2.5 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	2.12, 3.95	1.77, 3.48
DVT sintomatika	17 (1.2 %)	13 (0.9 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.69, 1.90	0.49, 1.55
PE sintomatika	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Imwiet marbuta ma' VTE	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Imwiet mill-kawzi kollha	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.69, 1.90	0.80, 2.07

L-għan tal-istudju RE-SONATE kien li tigi evalwata s-superjorità ta' dabigatran etexilate kontra placebo għall-prevenzjoni ta' DVT u/jew PE rikorrenti sintomatiċi f'pazjenti li kienu diġà temmew 6 sa 18-il xahar ta' trattament b'VKAs. It-terapija intenzjonata kienet 6 xhur ta' dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum mingħajr il-ħtieġa ta' monitoraġġ.

RE-SONATE wera li dabigatran etexilate kien superjuri għal placebo għall-prevenzjoni ta' avvenimenti ta' DVT/PE rikorrenti sintomatiċi li jinkludu imwiet mhux spjegati, bi tnaqqis fir-riskju minn 5.6% għal 0.4% (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 92% ibbażat fuq il-proporzjon ta' periklu) matul il-perjodu ta' trattament ($p < 0.0001$). L-analiżi sekondarji kollha u dawk tas-sensittività tal-punt ahħari primarju u l-punti ahħarin sekondarji kollha wrew superjorità ta' dabigatran etexilate fuq il-placebo.

L-istudju kien jinkludi segwitu ta' osservazzjoni għal 12-il xahar wara t-tmiem tat-trattament. Wara t-twaqqif tal-medicina tal-istudju, l-effett inżamm sat-tmiem tas-segwitu, u dan jindika li l-effett tat-trattament inizjali ta' dabigatran etexilate kien sostnut. L-ebda effett rebound ma ġie osservat. Fit-tmiem tas-segwitu, avvenimenti ta' VTE f'pazjenti ttrattati b'dabigatran etexilate kienu ta' 6.9% kontra 10.7% fost il-grupp tal-placebo (proporzjon ta' periklu 0.61 (CI ta' 95% 0.42, 0.88), $p=0.0082$).

Tabella 29: Analizi tal-punti ahħarin primarji u sekondarji tal-effikaċja (VTE hu kompost ta' DVT u/jew PE) sat-tmiem tal-perjodu ta' wara t-trattament għall-istudju RE-SONATE

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Placebo
Pazjenti ttrattati	681	662
VTE sintomatika rikorrenti u mwiet relatati	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)

Proporzjon ta' Periklu kontra placebo (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %)	0.08 (0.02, 0.25)	
Valur p għas-superjorità	< 0.0001	
Punti aħħarin sekondarji tal-effikaċja		
VTE sintomatika rikorrenti u mwiet mill-kawzi kollha	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.09, 1.28	3.97, 7.62
DVT sintomatika	2 (0.3 %)	23 (3.5 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.04, 1.06	2.21, 5.17
PE sintomatika	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.00, 0.82	1.16, 3.52
Imwiet marbuta ma' VTE	0 (0)	0 (0)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Imwiet mhux spjegati	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Imwiet mill-kawzi kollha	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.00, 0.54	0.04, 1.09

Studji kliniċi għall-prevenzjoni ta' tromboembolizmu f'pazjenti b'valvs prostetiċi tal-qalb

Studju ta' fażi II eżamina dabigatran etexilate u warfarin f'total ta' 252 pazjent b'operazzjoni reċenti ta' tibdil ta' valv mekkaniku (i.e. matul ir-rikoveru kurrenti fl-isptar) u f'pazjenti li reivew tibdil ta' valv mekkaniku tal-qalb aktar minn tliet xhur ilu. Aktar avvenimenti tromboemboliċi (il-biċċa l-kbira puplesiji u trombozi sintomatika/asintomatika tal-valv prostetiku) u aktar avvenimenti ta' ħruġ ta' demm ġew osservati b'dabigatran etexilate milli b'warfarin. F'pazjenti li kien għadu kif kellhom operazzjoni, ħruġ ta' demm maġġuri fil-biċċa l-kbira tiegħu deher bħala effużjonijiet perikardjali emorraġiċi, speċifikament f'pazjenti li bdew dabigatran etexilate kmieni (i.e. f'Jum 3) wara operazzjoni ta' tibdil ta' valv tal-qalb (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji kliniċi fil-profilassi ta' VTE wara operazzjoni maġġuri ta' sostituzzjoni tal-ġogi Prevenzjoni ta' puplesija u embolizmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF b'fattur ta' riskju wieħed jew aktar

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji bi dabigatran etexilate f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' prevenzjoni primarja ta' VTE f'pazjenti li kellhom operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel ta' sostituzzjoni totali tal-ġenbejn jew ta' sostituzzjoni totali tal-irkoppa u l-indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' puplesija u embolizmu sistemiku f'pazjenti b'NVAF (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi

L-istudju DIVERSITY twettaq biex juri l-effikaċja u s-sigurtà ta' dabigatran etexilate meta

mqabbel ma' standard ta' kura (SOC – *standard of care*) għat-trattament ta' VTE f'pazjenti pedjatriċi b'età mit- twelid sa inqas minn 18-il sena. L-istudju kien iddisinjat bħala studju *open-label, randomised*, bi grupp parallel, ta' nuqqas ta' inferjorità. Il-pazjenti rreġistrati ġew *randomised* skont skema ta' 2:1 għal formulazzjoni xierqa għall-età (kapsuli, granijiet miksija jew soluzzjoni orali) ta' dabigatran etexilate (doži aġġustati għall-età u l-piż) jew għal SOC li kien jikkonsisti minn eparini b'piż molekulari baxx (LMWH – *low molecular weight heparins*) jew antagonisti tal-vitamina K (VKA – *vitamin K antagonists*) jew fondaparinux (pazjent wiehed ta' 12-il sena). Il-punt aħhari primarju kien punt aħhari kompost minn pazjenti b'riżoluzzjoni kompluta tat-trombus, ħelsien minn VTE rikorrenti, u ħelsien minn mortalità relatata ma' VTE. Il-kriterji ta' esklużjoni kienu jinkludu meningite attiva, enċefalite u axxess fil-kranju.

B'kollox, ġew *randomised* 267 pazjent. Minn dawn, 176 pazjent kienu ttrattati b'dabigatran etexilate u 90 pazjent skont SOC (pazjent wiehed *randomised* ma kienx ittrattat). 168 pazjent kellhom età minn 12 sa inqas minn 18-il sena, 64 pazjent minn sentejn sa inqas minn 12-il sena, u 35 pazjent kienu iżgħar minn sentejn.

Mill-267 pazjent *randomised*, 81 pazjent (45.8%) fil-grupp ta' dabigatran etexilate u 38 pazjent (42.2%) fil-grupp ta' SOC issodisfaw il-kriterji għall-punt aħhari primarju kompost (riżoluzzjoni kompluta tat-trombus, ħelsien minn VTE rikorrenti, ħelsien minn VTE relatata ma' mortalità). Id-differenza fir-rata korrispondenti wriet nuqqas ta' inferjorità ta' dabigatran etexilate meta mqabbel ma' SOC. Riżultati konsistenti ġeneralment kienu osservati wkoll matul is-sottogruppi: ma kien hemm l-ebda differenzi sinifikanti fl-effett tat-trattament għas-sottogruppi skont l-età, is-sess, ir-reġjun u l-preżenza ta' ċerti fatturi ta' riskju. Għat-3 klassijiet ta' età differenti, il-proporzjonijiet ta' pazjenti li laħqu l-punt aħhari primarju tal-effikaċja fil-gruppi ta' dabigatran etexilate u ta' SOC, rispettivament, kienu 13/22 (59.1%) u 7/13 (53.8%) għal pazjenti ta' età mit-twelid sa < sentejn, 21/43 (48.8%) u 12/21 (57.1%) għal pazjenti ta' età minn sentejn sa < 12-il sena, u 47/112 (42.0%) u 19/56 (33.9%) għal pazjenti ta' età minn 12 sa < 18-il sena.

Ħruġ ta' demm maġġuri aġġudikat kien irrappurtat għal 4 pazjenti (2.3%) fil-grupp ta' dabigatran etexilate u għal 2 pazjenti (2.2%) fil-grupp ta' SOC. Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fiż-żmien għall-ewwel avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri. Tmienja u tletin pazjent (21.6%) fil-grupp ta' dabigatran etexilate u 22 pazjent (24.4%) fil-grupp ta' SOC kellhom xi avveniment ta' ħruġ ta' demm aġġudikat, il-biċċa l-kbira tagħhom ikkategorizzati bħala minuri. Il-punt aħhari kkombinat ta' avveniment ta' ħruġ ta' demm maġġuri (MBE – *major bleeding event*) aġġudikat jew ħruġ ta' demm klinikament rilevanti mhux maġġuri (CRNM – *clinically relevant non-major*) (fuq trattament) kien irrappurtat għal 6 (3.4%) pazjenti fil-grupp ta' dabigatran etexilate u għal 3 pazjenti (3.3%) fil-grupp ta' SOC.

Twettaq studju ta' fażi III (1160.108), *open label*, b'koorti prospettiv tas-sigurtà bi grupp wiehed, b'aktar minn ċentru wiehed, biex jevalwa s-sigurtà ta' dabigatran etexilate għall-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa inqas minn 18-il sena. Pazjenti li kellhom bżonn aktar antikoagulazzjoni minhabba l-preżenza ta' fattur ta' riskju kliniku wara li temmew it-trattament inizjali għal VTE kkonfermat (għal mill-inqas 3 xhur) jew wara li temmew l-istudju DIVERSITY thallew jiġu inkluzi fl-istudju. Pazjenti eliġibbli rċevew doži aġġustati għall-età u l-piż ta' formulazzjoni xierqa għall-età (kapsuli, granijiet miksija jew soluzzjoni orali) ta' dabigatran etexilate sakemm il-fattur ta' riskju kliniku għadda, jew sa massimu ta' 12-il xahar. Il-punti aħharin primarji tal-istudju kienu jinkludu l-okkorrenza mill-ġdid ta' VTE, avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri u minuri u l-mortalità (b'mod globali u relatata ma' avvenimenti trombotiċi jew tromboemboliċi) wara 6 xhur u 12-il xahar. Avvenimenti ta' riżultat ġew aġġudikati minn kumitat ta' aġġudikazzjoni indipendenti *blinded*.

B'kollox, 214-il pazjent daħlu fl-istudju; fosthom 162 pazjent fi klassi ta' età 1 (minn 12 sa inqas minn 18-il sena), 43 pazjent fi klassi ta' età 2 (minn sentejn sa inqas minn 12-il sena) u 9 pazjenti fi klassi ta' età 3 (mit-twelid sa inqas minn sentejn). Matul il-perjodu tat-trattament, 3 pazjenti (1.4%) kellhom VTE rikorrenti ikkonfermat mill-aġġudikazzjoni fl-ewwel 12-il xahar wara l-bidu tat-trattament. Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm ikkonfermati mill-aġġudikazzjoni matul il-perjodu tat-trattament kienu rrapportati għal 48 pazjent (22.5%) fl-ewwel 12-il xahar. Il-maġġoranza tal-

avvenimenti ta' hruġ ta' demm kienu minuri. Fi 3 pazjenti (1.4%), avveniment ta' hruġ ta' demm maġġuri kkonfermat mill-aġġudikazzjoni seħħ fl-ewwel 12-il xahar. Għal 3 pazjenti (1.4%), hruġ ta' demm CRNM ikkonfermat mill-aġġudikazzjoni kien irrappurtat fl-ewwel 12-il xahar. Ma sehħet l-ebda mewta waqt it-trattament. Matul il-perjodu tat-trattament, 3 pazjenti (1.4%) żviluppaw is-sindrome ta' wara avveniment trombotiku (PTS – *post-thrombotic syndrome*) jew kellhom aggravar ta' PTS fl-ewwel 12-il xahar.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għoti mill-ħalq, dabigatran etexilate jinbidel malajr u kompletament għal dabigatran, li hu s-sura attiva fil-plażma. Il-qsim tal-*prodrug* dabigatran etexilate permezz ta' idrolisi kkatalizzata minn esterase għas-sustanza attiva ewlenija dabigatran hi r-reazzjoni metabolika predominanti. Il-bijodisponibilità assoluta ta' dabigatran wara l-għoti mill-ħalq ta' Pradaxa kienet ta' madwar 6.5%. Wara għoti mill-ħalq ta' dabigatran etexilate f'voluntiera f'saħħithom, il-profil farmakokinetiku ta' dabigatran fil-plażma hu kkaratterizzat minn żieda mghaġġla fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma bis- C_{max} li tinkiseb fi żmien nofs siegħa u saġhtejn wara l-għoti.

Assorbiment

Studju li evalwa l-assorbiment ta' wara l-operazzjoni ta' dabigatran etexilate, 1-3 sigħat wara l-operazzjoni, wera assorbiment relattivament bil-mod meta mqabbel ma' dak f'voluntiera f'saħħithom, u juri profil ugwali tal-koncentrazzjoni fil-plażma mal-ħin, mingħajr koncentrazzjonijiet massimi għoljin fil-plażma. Il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu 6 sigħat wara l-għoti fil-perjodu ta' wara l-operazzjoni minħabba fatturi li jikkontribwixxu, bħal loppju, paresi GI, u effetti kirurġiċi indipendentement mill-formulazzjoni orali tal-prodott mediċinali. Fi studju addizzjonali intwera li assorbiment bil-mod u li jdum ma jsehħ normalment huwa preżenti biss fil-jum tal-operazzjoni. Fil-jiem ta' wara, l-assorbiment ta' dabigatran hu mghaġġel, b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jintlaħqu saġhtejn wara l-għoti tal-prodott mediċinali.

L-ikel ma jaffettwax il-bijodisponibilità ta' dabigatran etexilate iżda jdewwem il-ħin sakemm jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma b'saġhtejn. Is- C_{max} u l-AUC kienu proporzjonali mad-doża.

Il-bijodisponibilità orali tista' tizdied b'75 % wara doża waħda u b'37 % fi stat fiss meta mqabbla mal-formulazzjoni tal-kapsula ta' referenza meta l-pellets jittieħdu mingħajr il-qoxra magħmula minn Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) tal-kapsuli. Għaldaqstant, l-integrità tal-kapsuli ta' HPMC għandha tinżamm dejjem waqt l-użu kliniku biex tiġi evitata żieda mhux intenzjonata tal-bijodisponibilità ta' dabigatran etexilate (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Kien osservat twaħħil baxx (34-35%) indipendenti mill-koncentrazzjoni ta' dabigatran mal-proteini tal-plażma umana. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' dabigatran ta' 60-70 L qabeż il-volum tal-ilma totali tal-ġisem, li jindika distribuzzjoni moderata ta' dabigatran fit-tessut.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu u t-tneħħija ta' dabigatran kienu studjati wara doża waħda ġol-vina ta' dabigatran radjutikkettat f'individwi rġiel f'saħħithom. Wara doża ġol-vina, ir-radjuattività miksuba minn dabigatran kienet eliminata primarjament fl-awrina (85 %). It-tneħħija permezz tal-ippurgar kienet responsabbli għal 6% tad-doża mogħtija. L-irkuprar tar-radjuattività totali varja minn 88-94% tad-doża mogħtija sa 168 siegħa wara l-għoti tad-doża.

Dabigatran hu suġġett għal konjugazzjoni li tiffirma acylglucuronides farmakoloġikament attivi. Jeżistu erba' *positional isomers*, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide, u kull wieħed minnhom hu responsabbli għal inqas minn 10% ta' dabigatran totali fil-plażma. Traċċi ta' metaboliti oħrajn kienu osservati biss b'metodi analitiċi li kienu sensitivi ħafna. Dabigatran huwa eliminat primarjament fis-sura mhux mibdula fl-awrina, b'rata ta' madwar 100 mL/min, li tikkorrispondi

għar-rata tal- filtrazzjoni glomerulari.

Eliminazzjoni

Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran urew tnaqqis bi-esponenzjali bil-medja tal-*half-life* terminali ta' 11-il siegħa f'persuni anzjani f'saħħithom. Wara doži multipli, giet osservata *half-life* terminali ta' madwar 12-14-il siegħa. Il-*half-life* kienet indipendenti mid-doża. Il-*half-life* titwal jekk il-funzjoni tal-kliwi tkun indebolita kif muri fit-tabella 30.

Popolazzjonijiet speċjali

Insuffiċjenza tal-kliwi

Fi studji ta' fażi I, l-espożizzjoni (AUC) ta' dabigatran wara l-għoti mill-ħalq ta' dabigatran etexilate hi ta' madwar 2.7 darbiet oġġla f'voluntiera adulti b'insuffiċjenza moderata tal-kliwi (CrCL bejn 30 u 50 mL/min) milli f'dawk mingħajr insuffiċjenza tal-kliwi.

F'numru żgħir ta' voluntiera adulti b'insuffiċjenza severa tal-kliwi (CrCL 10-30 mL/min), l-espożizzjoni (AUC) għal dabigatran kienet madwar 6 darbiet oġġla u l-*half-life* madwar darbtejn itwal minn dik osservata f'popolazzjoni mingħajr insuffiċjenza tal-kliwi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Tabella 30: Il-*half-life* ta' dabigatran totali f'persunif'saħħithom u persuni b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi

rata ta' filtrazzjoni glomerulari (CrCL,) [mL/min]	gMean (gCV %; medda) <i>half-life</i> [sighat]
≥ 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)

Barra dan, l-esponiment għal dabigatran (fl-aktar punt baxx u l-aktar punt għoli) kien evalwat fi studju farmakokinetiku prospettiv *open label* u li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti b'NVAF b'indeboliment sever tal-kliwi (definit bħala tneħħija tal-kreatinina [CrCl – *creatinine clearance*] ta' 15-30 mL/min) li kienu qed jirċievu dabigatran etexilate 75 mg darbtejn kuljum. Dan il-kors wassal għall-aktar konċentrazzjoni ġeometrika medja baxxa ta' 155 ng/ mL (gCV ta' 76.9 %), imkejla immedjatament qabel l-għoti tad-doża li jmiss u għall-aktar konċentrazzjoni ġeometrika medja għolja ta' 202 ng/ mL (gCV ta' 70.6 %) imkejla sagħtejn wara l-għoti tal-aħħar doża.

It-tneħħija ta' dabigatran permezz ta' emodijalisi giet investigata f'7 pazjenti adulti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD – *end-stage renal disease*) mingħajr fibrillazzjoni atrijali. Id-dijalisi saret b'rata ta' fluss ta' *dialysate* ta' 700 mL/min, fuq erba' sigħat u b'rata ta' fluss ta' demm ta' 200 mL/min jew 350-390 mL/min. Dan irriżulta fi tneħħija ta' 50% sa 60% tal-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran, rispettivament. L-ammont ta' sustanza mneħħija permezz tad-dijalisi hu proporzjonali għar-rata ta' fluss ta' demm sa rata ta' fluss ta' demm ta' 300 mL/min. L-attività kontra l-koagulazzjoni tad-demm ta' dabigatran naqset mat-tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma u r-relazzjoni PK/PD ma gietx affettwata mill-proċedura.

Il-medjan ta' CrCL f'RE-LY kien ta' 68.4 mL/min. Kważi nofs (45.8%) il-pazjenti f'RE-LY kellhom CrCL ta' > 50-< 80 mL/min. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (CrCL bejn 30 u 50 mL/min) kellhom bħala medja konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran qabel u wara d-doża li kienu 2.29 u 1.81 darba oġġla rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliwi (CrCL ≥ 80 mL/min).

Il-medjan ta' CrCL fl-istudju RE-COVER kien ta' 100.4 mL/min. 21.7% tal-pazjenti kellhom

indeboliment ħafif tal-kliewi (CrCL > 50 - < 80 mL/min) u 4.5% tal-pazjenti kellhom indeboliment moderat tal-kliewi (CrCL bejn 30 u 50 mL/min). Pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi kellhom fi stat fiss medja ta' konċentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma li kienu 1.8 darbiet u 3.6 darbiet oghla minn dawk ta' qabel id-doża meta mqabbla ma' pazjenti b'CrCL ta' > 80 mL/min, rispettivament. Valuri simili għal CrCL instabu f'RE-COVER II.

Il-medjan ta' CrCL fl-istudji RE-MEDY u RE-SONATE kien ta' 99.0 mL/min u 99.7 mL/min, rispettivament. 22.9% u 22.5% tal-pazjenti kellhom CrCL ta' > 50-< 80 mL/min, u 4.1% u 4.8 % kellhom CrCL bejn 30 u 50 mL/min fl-istudji RE-MEDY u RE-SONATE.

Pazjenti anzjani

Studji speċifiċi ta' fażi I dwar il-farmakokinetika fuq individwi anzjani wrew żieda ta' 40% sa 60% fl-AUC, u ta' aktar minn 25% fis- C_{max} meta mqabbla ma' pazjenti żgħażaġh. L-effett skont l-età fuq l-espożizzjoni għal dabigatran ġie kkonfermat fl-istudju RE-LY b'konċentrazzjoni minima li kienet madwar 31% oghla għal persuni li kellhom ≥ 75 sena u b'livell minimu li kien madwar 22% aktar baxx għal persuni li kellhom < 65 sena meta mqabbel ma' persuni li kellhom bejn 65 u 75 sena (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda bidla fl-espożizzjoni għal dabigatran ma kienet osservata fi 12-il individwu adult b'insuffiċjenza epatika moderata (Child Pugh B) meta mqabbla mat-12-il individwu tal-kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Piż tal-ġisem

Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' dabigatran kienu madwar 20% aktar baxxi f'pazjenti adulti b'piż tal- ġisem ta' > 100 kg meta mqabbla ma' dawk li kienu jiżnu 50-100 kg. Il-maġġoranza (80.8%) tal- persuni kienu fil-kategorija ta' ≥ 50 kg u < 100 kg mingħajr ma ġiet osservata l-ebda differenza ċara (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). *Data* klinika limitata hi disponibbli f'pazjenti adulti li jiżnu < 50 kg.

Sess

L-espożizzjoni għas-sustanza attiva fl-istudji primarji dwar il-prevenzjoni ta' VTE f'pazjenti nisa kienet madwar 40% sa 50% oghla u mhux rakkomandat aġġustament fid-doża. F'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali, bħala medja n-nisa kellhom konċentrazzjonijiet minimi u ta' wara d-doża li kienu 30% oghla. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Origini etnika

Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament rilevanti bejn etniċità u oħra fost pazjenti Kawkasi, Afrikani-Amerikani, Ispaniċi, Ġappuniżi jew Ċiniżi fir-rigward tal-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' dabigatran.

Popolazzjoni pedjatrika

L-għoti orali ta' dabigatran etexilate skont l-algoritmu tad-dożaġġ definit fil-protokoll wassal għal esponiment fil-medda osservata f'adulti b'DVT/PE. Abbażi ta' analiżi miġbura f'daqqa ta' *data* farmakokinetika tal-istudji DIVERSITY u 1160.108, l-esponimenti ġeometriċi medji l-aktar baxxi osservati kienu ta' 53.9 ng/ mL, 63.0 ng/ mL u 99.1 ng/ mL f'pazjenti pedjatriċi b'VTE ta' età minn 0 sa < sentejn, sentejn sa < 12-il sena u 12 sa < 18-il sena, rispettivament.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Studji *in vitro* dwar l-interazzjoni ma juru l-ebda inibizzjoni jew induzzjoni tal-isoenzimi prinċipali

taċ-ċitokrom P450. Dan ġie ikkonfermat minn studji *in vivo* f'voluntiera f'saħħithom, li ma wrew l-ebda interazzjoni bejn dan it-trattament u s-sustanzi attivi li ġejjin: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interazzjoni tat-trasportatur ta' P-gp) u diclofenac (CYP2C9).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-effetti osservati fl-istudji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti kienu minhabba l-effett farmakodinamiku esagerat ta' dabigatran.

Effett fuq il-fertilità tan-nisa kien osservat fis-sura ta' tnaqqis fl-impjantazzjonijiet u zieda fit-telf ta' qabel l-impjantazzjoni b'doża ta' 70 mg/kg (5 darbiet aktar mil-livell ta' espożizzjoni tal-plażma fil-pazjenti). B'dożi li kienu tossiċi għall-ommijiet (minn 5 sa 10 darbiet il-livell ta' espożizzjoni tal-plażma fil-pazjenti), tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-vijabilità tal-fetu flimkien ma' zieda fil-varjazzjonijiet tal-fetu kienu osservati fil-firien u fil-fniek. Fl-istudji ta' qabel u wara t-twelid, kienet osservata zieda fil-mortalità tal-fetub'dożi li kienu tossiċi għall-ommijiet (doża li tikkorrispondi għal-livell ta' espożizzjoni tal-plażma li hu 4 darbiet oghla minn dak osservat fil-pazjenti).

Fi studju dwar it-tossiċità fil-frieh li twettaq fuq firien Han Wistar, il-mortalità kienet assoċjata ma' avvenimenti ta' hrug ta' demm f'esponimenti simili, li fihom kien osservat hrug ta' demm f'animali adulti. Kemm f'firien adulti kif ukoll fil-frieh, il-mortalità hija kkunsidrata bhala relatata mal-attività farmakoloġika esagerata ta' dabigatran flimkien mal-okkorrenza ta' forzi mekkaniċi waqt id-dożaġġ u l-immaniġġjar. *Data* mill-istudju dwar l-effett tossiku fil-frieh la indikat sensitività miżjuda fit-tossiċità, u lanqas xi toossiċità speċifika għall-animali frieh.

Fi studji dwar it-tossikoloġija matul il-ħajja li saru fuq firien u ġrieden, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal tumoriġeniku ta' dabigatran sa dożi massimi ta' 200 mg/kg.

Dabigatran, il-parti attiva ta' dabigatran etexilate mesilate, hu persistenti fl-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Tartaric acid
Hydroxypropylcellulose
Talc
Hypromellose

Qoxra tal-kapsula

Indigo carmine (E132)
Potassium chloride
Carrageenan
Titanium dioxide (E171)
Hypromellose

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Folja:

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja

OPA-Alu-PVC/Alu li fiha 10, 30, 60 jew 180 kapsula iebša.

OPA-Alu-PVC/Alu pakketti tal-folji imtaqqbin ta' doża waħda li fihom 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 jew 180 x 1 kapsuli iebšin.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Frar 2024
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta' dabigatran etexilate (bħala mesilate).
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Daqs 0 (madwar 22 mm), għatu opak blu ċar u korp abjad opak, kapsula iebsa mimlija b'gerbub offwajt għal safrani.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari (NVAF – *non-valvular atrial fibrillation*) b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar, bħal puplesija fil-passat jew attakk iskemiku li jgħaddi malajr (TIA – *transient ischemic attack*); età ta' ≥ 75 sena; insuffiċjenza tal-qalb (NYHA Klassi \geq II); dijabete mellitus; pressjoni għolja.

Trattament ta' trombożi fil-vini tal-fond (DVT – *deep vein thrombosis*) u emboliżmu pulmonari (PE – *pulmonary embolism*), u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti

Trattament ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini (VTE – *venous thromboembolic events*) u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa inqas minn 18-il sena.

Għal forom ta' doża xierqa għall-età, ara sezzjoni 4.2.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Il-kapsuli Dabigatran etexilate Leon Farma jistgħu jintużaw f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'età minn 8 snin 'il fuq li jistgħu jibbilgħu l-kapsuli sħaħ. Id-doża ddikjarata fit-tabella tad-dożaġġ rilevanti ta' formulazzjoni għandha tkun preskritta abbażi tal-piż u l- età tat-tifel jew tifla.

Hemm forom oħra ta' doża xierqa għall-età disponibbli fis-suq, għat-trattament ta' tfal taħt it-8 snin:

- Forom farmaċewtiċi oħra jistgħu jkunu aktar xierqa għall-amministrazzjoni lil din il-popolazzjoni bħal granuli miksija li jistgħu jintużaw fi tfal ta' inqas minn 12-il sena hekk kif it-tifel ikun jista' jibla' ikel artab.
- Forom farmaċewtiċi oħra bħal trab u solvent għal soluzzjoni orali għandhom jintużaw biss fi tfal ta' inqas minn sena.

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar (SPAF – stroke prevention in atrial fibrillation)

Trattament ta' DVT u PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti (DVT/PE – deep vein thrombosis/pulmonary embolism)

Id-doži rakkomandati ta' dabigatran etexilate fl-indikazzjonijiet ta' SPAF, DVT u PE huma murija fit- tabella 1.

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet tad-doża ghal SPAF, DVT u PE

	Rakkomandazzjoni tad-doża
Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar (SPAF – <i>stroke prevention in atrial fibrillation</i>)	300 mg dabigatran etexilate meħuda bhala kapsula wahda ta' 150 mg darbtejn kuljum
Trattament ta' DVT u PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti (DVT/PE – <i>deep vein thrombosis/pulmonary embolism</i>)	300 mg dabigatran etexilate meħuda bhala kapsula wahda ta' 150 mg darbtejn kuljum wara trattament b'medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm għal mill-inqas 5 ijiem
Rakkomandazzjoni ta' tnaqqis fid-doża	
Pazjenti li għandhom ≥ 80 sena	doża ta' kuljum ta' 220 mg dabigatran etexilate li tittiehed bhala kapsula wahda ta' 110 mg darbtejn kuljum
Pazjenti li jirċievu verapamil fl-istess hin	
Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża	
Pazjenti li għandhom bejn 75 u 80 sena	doża ta' kuljum ta' dabigatran etexilate ta' 300 mg jew 220 mg għandha tintgħazel skont evalwazzjoni individwali tar-riskju tromboemboliku u r-riskju ta' ħruġ ta' demm
Pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (CrCL 30-50 mL/min)	
Pazjenti b'gastrite, esofaġite jew rifluss gastroesofagali	
Pazjenti oħrajn b'riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm	

Għal DVT/PE ir-rakkomandazzjoni għall-użu ta' 220 mg dabigatran etexilate li jittiehed bhala kapsula wahda ta' 110 mg darbtejn kuljum hija bbażata fuq analizijiet farmakokinetiċi u farmakodinamiċi u ma gietx studjata f'dan l-isfond kliniku. Ara aktar 'l isfel u sezzjonijiet 4.4, 4.5, 5.1 u 5.2.

F'każ ta' intollerabilità għal dabigatran etexilate, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex immedjatament ikellmu lit-tabib li jkun qed jikkurahom sabiex jaqilbu għal għażliet aċċettabbli ta' trattament alternattiv għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku assoċjati ma' fibrillazzjoni atriġali jew għal DVT/PE.

Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi qabel it-trattament u matul it-trattament b'dabigatran etexilate

Fil-pazjenti kollha u speċjalment fl-anzjani (> 75 sena), peress li indeboliment tal-kliewi jista' jkun frekwenti f'dan il-grupp ta' età:

- Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata billi tiġi kkalkulata t-tneħħija tal-kreatinina (CrCL – *creatinine clearance*) qabel il-bidu tat-trattament b'dabigatran etexilate biex jiġu esklużi pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (i.e. CrCL <30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).
- Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata wkoll meta jiġi ssuspettat tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi matul it-trattament (eż. ipovolemija, deidratazzjoni, u f'każ ta' użu fl-istess hin ta' ċerti prodotti mediċinali).

Htiġġijiet addizzjonali f' pazjenti b' indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi u f' pazjenti li għandhom aktar minn 75 sena:

- Waqt it-trattament b' dabigatran etexilate, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss skont il-ħtieġa f' ċerti sitwazzjonijiet kliniċi meta jkun issuspettat li l-funzjoni tal-kliewi tista' tonqos jew tmur għall-aġħar (eż. ipovolemija, deidratazzjoni u f' każ tal-użu fl-istess ħin ta' ċerti prodotti mediċinali).

Il-metodu li għandu jintuża biex issir stima tal-funzjoni tal-kliewi (CrCL f' mL/min) huwa l-metodu Cockcroft-Gault.

Tul tal-użu

It-tul tal-użu ta' dabigatran etexilate fl-indikazzjonijiet SPAF, DVT u PE huwa muri fit-tabella 2.

Tabella 2: It-tul tal-użu għal SPAF u DVT/PE

Indikazzjoni	Tul tal-użu
SPAF	It-terapija għandha titkompla fit-tul.
DVT/PE	It-tul ta' żmien tat-terapija għandu jiġi individwalizzat wara evalwazzjoni b' attenzjoni tal-benefiċċju tat-trattament kontra r-riskju ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.4). It-tul ta' żmien qasir tat-terapija (mill-inqas 3 xhur) għandu jiġi bbażat fuq fatturi ta' riskju temporanji (eż. operazzjoni reċenti, trawma, immobilizzazzjoni) u intervalli itwal ta' żmien għandhom jiġu bbażati fuq fatturi ta' riskju permanenti jew DVT jew PE idjopatiċi.

Meta wieħed jinsa jieħu doża

Meta wieħed jinsa jieħu doża ta' dabigatran etexilate, xorta jista' jehodha sa 6 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss. Minn 6 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss 'il quddiem, id-doża li wieħed ikun nesa jieħu għandha tinqabeż. M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għal doži individwali li wieħed ikun nesa jieħu.

Twaqqif ta' dabigatran etexilate

It-trattament b' dabigatran etexilate m'għandux jitwaqqaf mingħajr parir mediku. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jikkura jekk jiżviluppaw sintomi gastrointestinali bħal dispepsja (ara sezzjoni 4.8).

Kif taqleb

Trattament b' dabigatran etexilate għal mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm: Hu rakkomandat li tistenna 12-il siegħa wara l-aħħar doża qabel ma taqleb minn dabigatran etexilate għal mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm (ara sezzjoni 4.5).

Mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm għal dabigatran etexilate:

Il-mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm għandha titwaqqaf u dabigatran etexilate għandu jinbeda minn 0 sigħat sa sagħtejn qabel il-ħin li l-pazjent ikun imissu jieħu d-doża li jmiss tat- terapija alternattiva, jew fil-ħin tat-twaqqif f' każ ta' trattament kontinwu (eż. Eparina Mhux Frazzjonata (UFH – *Unfractionated Heparin*) ġol-vina) (ara sezzjoni 4.5).

Trattament b' dabigatran etexilate għal antagonisti tal-Vitamina K (VKA – *Vitamin K antagonists*): Il-ħin tal-bidu tal-VKA għandu jiġi aġġustat ibbażat fuq il-CrCL kif ġej:

- CrCL \geq 50 mL/min, VKA għandu jinbeda 3 ijiem qabel ma jitwaqqaf dabigatran etexilate

- CrCL ≥ 30 -< 50 mL/min, VKA għandu jinbeda jumejn qabel ma jitwaqqaf dabigatran etexilate

Minhabba li dabigatran etexilate jista' jkollu effett fuq il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR – *international normalised ratio*), l-INR se jirrifletti aħjar l-effett ta' VKA biss wara li dabigatran etexilate jkun twaqqaf għal mill-inqas jumejn. Sa dak iż-żmien, il-valuri tal-INR għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

VKA għal dabigatran etexilate:

Il-VKA għandu jitwaqqaf. Dabigatran etexilate jista' jingħata hekk kif l-INR ikun ta' < 2.0.

Kardjoverżjoni (SPAF)

Pazjenti jistgħu jibqgħu fuq dabigatran etexilate waqt li jkunu qed jiġu kardjovertiti.

Asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (SPAF)

Asportazzjoni tal-kateter tista' titwettaq f' pazjenti fuq trattament b' dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum. It-trattament b' dabigatran etexilate m' għandux għalfejn jiġi interrott (ara sezzjoni 5.1).

Intervent koronarju perkutanju (PCI – percutaneous coronary intervention) bi stent (SPAF)

Pazjenti b' fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari li jgħaddu minn PCI bi stent jistgħu jiġu ttrattati b' dabigatran etexilate flimkien ma' sustanzi kontra l-plejtlits wara li tinkiseb l-emostasi (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Għal modifikazzjonijiet fid-doża f' din il-popolazzjoni ara tabella 1 hawn fuq.

Pazjenti f' riskju ta' hruġ ta' demm

Pazjenti b' zieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, 5.1 u 5.2) għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib klinikament (tingħata attenzjoni għal sinjali ta' hruġ ta' demm jew anemija). Aġġustament fid-doża għandu jiġi deċiż fid-diskrezzjoni tat-tabib, wara evalwazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju potenzjali għal pazjent individwali (ara tabella 1 hawn fuq). Test tal-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.4) jista' jgħin biex jidentifika pazjenti b' zieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm ikkawżat minn espożizzjoni eċċessiva għal dabigatran. Meta tiġi identifikata espożizzjoni eċċessiva għal dabigatran f' pazjenti f' riskju għoli ta' hruġ ta' demm, doża mnaqqsa ta' 220 mg li tittiehed bħala kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum hi rakkomandata. Meta jsehh hruġ ta' demm klinikament rilevanti, it- trattament għandu jiġi interrott.

Għal persuni b' gastrite, esofagite, jew rifluss gastroesofagali, tnaqqis fid-doża jista' jiġi kkunsidrat minhabba r-riskju għoli ta' hruġ ta' demm gastrointestinali maġġuri (ara tabella 1 hawn fuq u sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

It-trattament b' dabigatran etexilate f' pazjenti b' indeboliment sever tal-kliewi (CrCL < 30 mL/min) huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f' pazjenti b' indeboliment hafif tal-kliewi (CrCL 50- ≤ 80 mL/min). Għal pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliewi (CrCL 30-50 mL/min) id-doża rakkomandata ta' dabigatran etexilate hi wkoll ta' 300 mg li tittiehed bħala kapsula waħda ta'

150 mg darbtejn kuljum. Madankollu, għal pazjenti b'riskju għoli ta' ħruġ ta' demm, tnaqqis fid-doża ta' dabigatran etexilate għal 220 mg li tittiehed bhala kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Sorveljanza klinika mill-qrib hi rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

L-użu fl-istess hin ta' dabigatran etexilate ma' inibituri ħfief sa moderati ta' glikoproteina P (P-gp – P-glycoprotein), i.e. amiodarone, quinidine jew verapamil

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għall-użu fl-istess hin ta' amiodarone jew quinidine (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

Huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża għal pazjenti li jkun qed jirċievu verapamil fl-istess hin (ara tabella 1 hawn fuq u sezzjonijiet 4.4 u 4.5). F'din is-sitwazzjoni, dabigatran etexilate u verapamil għandhom jittiehdu fl-istess hin.

Piż

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2) iżda sorveljanza klinika mill-qrib hi rakkomandata f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' < 50 kg (ara sezzjoni 4.4).

Sess

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' dabigatran etexilate fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'NVAF.

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi

Għat-trattament ta' VTE f'pazjenti pedjatriċi, it-trattament għandu jinbeda wara trattament b'medicina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demm għal mill-inqas 5 ijiem. Għall-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti, it-trattament għandu jinbeda wara trattament preċedenti.

Il-kapsuli dabigatran etexilate għandhom jittiehdu darbtejn kuljum, doża waħda filgħodu u doża waħda filgħaxija, bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum. L-intervall tad-dożaġġ għandu jkun kemm jista' jkun qrib 12-il siegħa.

Id-doża rakkomandata tal-kapsuli dabigatran etexilate hija bbażata fuq l-età u il-piż tal-pazjent kif muri fit-tabella 3. It-tabella tipprovdi d-doži singoli li għandhom jingħataw darbtejn kuljum. Id-doża għandha tiġi aġġustata skont il-piż u l-età hekk kif it-trattament jimxi 'l quddiem.

Għal kombinazzjonijiet ta' piż u età mhux elenkati fit-tabella tad-dożaġġ ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni ta' dożaġġ.

Tabella 3 Doża singoli u doża totali ta' kuljum ta' dabigatran etexilate f'milligrammi (mg) skont il-piż f'kilogrammi (kg) u l-età fi snin tal-pazjent

Kombinazzjonijiet ta' piż /età		Doża singola f'mg	Doża totali ta' kuljum f'mg
Piż f'kg	Età fi snin		
11 sa < 13	8 sa < 9	75	150
13 sa < 16	8 sa < 11	110	220
16 sa < 21	8 sa < 14	110	220
21 sa < 26	8 sa < 16	150	300

26 sa < 31	8 sa < 18	150	300
31 sa < 41	8 sa < 18	185	370
41 sa < 51	8 sa < 18	220	440
51 sa < 61	8 sa < 18	260	520
61 sa < 71	8 sa < 18	300	600
71 sa < 81	8 sa < 18	300	600
> 81	10 sa < 18	300	600

Doži singoli li jeh tiegu kombinazzjonijiet ta' aktar minn kapsula waħda:

- 300 mg: żewġ kapsuli ta' 150 mg jew
erba' kapsuli ta' 75 mg
- 260 mg: kapsula waħda ta' 110 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 150 mg jew kapsula waħda
ta' 110 mg flimkien ma' żewġ kapsuli ta' 75 mg
- 220 mg: bħala żewġ kapsuli ta' 110 mg
- 185 mg: bħala kapsula waħda ta' 75 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 110 mg
- 150 mg: bħala kapsula waħda ta' 150 mg jew
żewġ kapsuli ta' 75 mg

Evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi qabel u matul it-trattament

Qabel il-bidu tat-trattament, ir-rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR – *estimated glomerular filtration rate*) għandha tkun stmata bl-użu tal-formula ta' Schwartz (il-metodu użat għall-istima tal-krejinina għandu jiġi ċċekkjat mal-laboratorju lokali).

It-trattament b' dabigatran etexilate f' pazjenti pedjatriċi b' eGFR ta' < 50 mL/min/1.73 m² huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b' eGFR ta' ≥ 50 mL/min/1.73 m² għandhom jiġu ttrattati bid-doża skont it-tabella 3.

Waqit it-trattament, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi evalwata f' ċerti sitwazzjonijiet kliniċi meta jkun issuspettat li l-funzjoni tal-kliwi tista' tonqos jew tmur għall-agħar (bħal ipovolemija, deidratazzjoni u b' ċerti prodotti mediċinali li jintużaw fl-istess hin, eċċ).

Tul tal-użu

It-tul ta' żmien tat-terapija għandu jiġi individwalizzat abbażi tal-valutazzjoni tal-benefiċċju u tar-riskju.

Meta wiehed jinsa jieħu doża

Meta wiehed jinsa jieħu doża ta' dabigatran etexilate, xorta jista' jehodha sa 6 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss. Minn 6 sigħat qabel id-doża skedata li jkun imiss 'il quddiem, id-doża li wiehed ikun nesa jieħu għandha tinqabeż.

Qatt m'għandha tittiehed doża doppja biex tpatti għal doži individwali li wiehed ikun nesa jieħu.

Twaqqif ta' dabigatran etexilate

It-trattament b' dabigatran etexilate m'għandux jitwaqqaf mingħajr parir mediku. Il-pazjenti jew il-persuni li jieħdu hsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib li qed jikkura jekk il-pazjent jiżviluppa sintomi gastrointestinali bħal dispepsja (ara sezzjoni 4.8).

Kif taqleb

Trattament b' dabigatran etexilate għal mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm: Hu rakkomandat li tistenna 12-il siegħa wara l-aħħar doża qabel ma taqleb minn dabigatran etexilate għal mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm (ara sezzjoni 4.5).

Mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demmm għal dabigatran etexilate:

Il-mediċina parenterali kontra l-koagulazzjoni tad-demem għandha titwaqqaf u dabigatran etexilate għandu jinbeda minn 0 sigħat sa sagħtejn qabel il-ħin li l-pazjent ikun imissu jieħu d-doża li jmiss tat-terapija alternattiva, jew fil-ħin tat-twaqqif f'każ ta' trattament kontinwu (eż. Eparina Mhux Frazzjonata (UFH – *Unfractionated Heparin*) ġol-vina) (ara sezzjoni 4.5).

Trattament b'dabigatran etexilate għal antagonisti tal-Vitamina K (VKA – *Vitamin K antagonists*): Pazjenti għandhom jibdew VKA 3 ijiem qabel ma jitwaqqaf dabigatran etexilate. Minħabba li dabigatran etexilate jista' jkollu effett fuq il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR – *International Normalised Ratio*), l-INR se jirrifletti aħjar l-effett ta' VKA biss wara li dabigatran etexilate jkun twaqqaf għal mill-inqas jumejn. Sa dak iż-żmien, il-valuri tal-INR għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

VKA għal dabigatran etexilate:

Il-VKA għandu jitwaqqaf. Dabigatran etexilate jista' jingħata hekk kif l-INR ikun ta' < 2.0.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali hu għal użu orali.

Il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajru. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ ma' tazza ilma, biex tiffacilita li jitwasslu fl-istonku. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jifftux il-kapsula, għax dan jista' jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demem (ara sezzjonijiet 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Indeboliment sever tal-kliewi (CrCL < 30 mL/min) f'pazjenti adulti
- eGFR < 50 mL/min/1.73 m² f'pazjenti pedjatriċi
- Ħruġ ta' demem attiv u klinikament sinifikanti
- Leżjoni jew kondizzjoni, jekk ikkunsidrata fattur ta' riskju sinifikanti ta' ħruġ maġġuri ta' demem. Dan jista' jinkludi ulċerazzjoni gastrointestinali kurrenti jew reċenti, il-preżenza ta' neoplazmi malinni f'riskju għoli ta' ħruġ ta' demem, korriment reċenti fil-moħħ jew fis-sinsla tad-dahar, operazzjoni reċenti fil-moħħ, fis-sinsla tad-dahar jew operazzjoni oftalmoloġika, emorragija reċenti fil-kranju, varici esofagali magħrufa jew issuspettati, malformazzjonijiet arterjoventużi, aneurizmi vaskulari jew anormalitajiet vaskulari maġġuri intraspinali jew intracerebrali
- Trattament fl-istess ħin bi kwalunkwe mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem oħrajn, eż. eparina mhux frazzjonata (UFH – *unfractionated heparin*), eparini b'piż molekulari baxx (enoxaparin, dalteparin, eċċ.), derivattivi tal-eparina (fondaparinux, eċċ.), mediċini orali kontra l-koagulazzjoni tad-demem (warfarin, rivaroxaban, apixaban, eċċ.) ħlief f'ċirkustanzi speċifiċi. Dawn huma meta tibdel terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demem ma' oħra (ara sezzjoni 4.2), meta UFH tingħata f'dozi meħtieġa biex iżzomm kateter f'vina ċentrali jew f'arterja miftuħa jew meta UFH tingħata waqt asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.5)
- Indeboliment tal-fwied jew mard tal-fwied li hu mistenni li jkollu xi impatt fuq is-sopravivenza
- Trattament fl-istess ħin bl-inibituri qawwija ta' P-gp li ġejjin: ketoconazole sistemiku, cyclosporine, itraconazole, dronedarone u l-kombinazzjoni ta' doża fissa glecaprevir/pibrentasvir (ara sezzjoni 4.5).
- Valvs prostetiċi tal-qalb li jeħtieġu trattament kontra l-koagulazzjoni tad-demem (ara sezzjoni 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju emorragiku

Dabigatran etexilate għandu jintuża b'kawtela f'kondizzjonijiet b'riskju miżjud ta' ħruġ ta' demem

jew bl-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw l-emostasi permezz ta' inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Il-ħruġ ta' demm jista' jseħh fi kwalunkwe sit matul it-terapija. Tnaqqis mhux spjegat fl-emoglobina u/jew fl-ematokrit jew fil-pressjoni tad-demm, għandu jwassal għal ftitxija għal sit minn fejn ikun qed inixxi d-demm.

Għal pazjenti adulti f' sitwazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm li jkun ta' theddida għall-ħajja jew mhux ikkontrollat, meta jkun meħtieġ it-treġġiġħ lura malajr tal-effett kontra l-koagulazzjoni ta' dabigatran, il-mediċina speċifika tat-treġġiġħ lura idarucizumab hi disponibbli. L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma ġewx determinati f' pazjenti pedjatriċi. L-emodjalisi tista' tneħhi dabigatran. Għal pazjenti adulti, demm sħiħ frisk jew plażma friska ffriżata, koncentrazzjoni tal-fattur tal-koagulazzjoni (attivat jew mhux attivat), fattur VIIa rikombinanti jew koncentrat tal-plejtlits huma għażliet possibbli oħrajn (ara wkoll sezzjoni 4.9).

Fi studji kliniċi dabigatran etexilate ġie assoċjat ma' rati ogħla ta' ħruġ ta' demm gastrointestinali (GI – *gastrointestinal*) maġġuri. Ġie osservat riskju akbar fl-anzjani (≥ 75 sena) għall-kors ta' doża ta' 150 mg darbtejn kuljum. Fatturi ta' riskju ulterjuri (ara wkoll tabella 4) jinkludu medikazzjoni fl-istess waqt b'inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits bħal clopidogrel u acetylsalicylic acid (ASA) jew mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAID – *non steroidal antiinflammatory drugs*), kif ukoll il-preżenza ta' esofagite, gastrite jew rifluss gastroesofagali.

Fatturi ta' riskju

Tabella 4 turi fil-qosor fatturi li jistgħu jżidu r-riskju emorraġiku.

Tabella 4: Fatturi li jistgħu jżidu r-riskju emorraġiku

	Fattur ta' riskju
Fatturi farmakodinamiċi u kinetiċi	Età ta' ≥ 75 sena
Fatturi li jżidu l-livelli ta' dabigatran fil-plażma	<p><u>Maġġuri:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indeboliment moderat tal-kliwi f' pazjenti adulti (CrCL 30-50 mL/min) • Inibituri qawwija ta' P-gp (ara sezzjoni 4.3 u 4.5) • Komedikazzjoni b'inibitur ħafif sa moderat ta' P-gp (eż. amiodarone, verapamil, quinidine u ticagrelor; ara sezzjoni 4.5) <p><u>Minuri:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Piż tal-ġisem baxx (< 50 kg) f' pazjenti adulti
Interazzjonijiet farmakodinamiċi (ara sezzjoni 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA u inibituri oħra tal-aggregazzjoni tal-plejtlits bħal clopidogrel • NSAIDs • SSRIs jew SNRIs • Prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jindebbolixxu l-emostasi
Mard/proċeduri b'riskji emorraġiċi speċjali	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi kongenitali jew miksuba fil-koagulazzjoni • Tromboċitopenija jew difetti funzjonali tal-plejtlits • Bijopsija reċenti, trawma maġġuri • Endokardite kkawżata minn batterja • Esofagite, gastrite jew rifluss gastroesofagali

Data limitata hija disponibbli f' pazjenti adulti li jiżnu < 50 kg (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' dabigatran etexilate flimkien ma' inibituri ta' P-gp ma' ġiex studjat f' pazjenti pedjatriċi iżda jista' jiżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.5).

Prekawzjonijiet u mmaniġġjar tar-riskju emorraġiku

Għall-immaniġġjar ta' komplikazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm, ara wkoll sezzjoni 4.9.

Evalwazzjoni tal-benefiċċju u tar-riskju

Il-preżenza ta' leżjonijiet, kondizzjonijiet, proċeduri u/jew trattamenti farmakoloġiku (bħal NSAIDs, mediċini kontra l-plejtlits, SSRIs u SNRIs, ara sezzjoni 4.5), li jiżidu b' mod sinifikanti r-riskju ta' ħruġ maġġuri ta' demm, teħtieġ evalwazzjoni b' attenzjoni tal-benefiċċju u r-riskju. Dabigatran etexilate jrid jingħata biss jekk il-benefiċċju jiżboq ir-riskji ta' ħruġ ta' demm.

Hemm disponibbli *data* klinika limitata għal pazjenti pedjatriċi b' fatturi ta' riskju, inklużi pazjenti b' meningite attiva, enċefalite u axxess fil-kranju (ara sezzjoni 5.1). F' dawn il-pazjenti, dabigatran etexilate għandu jingħata biss jekk il-benefiċċju mistenni jiżboq ir-riskji ta' ħruġ ta' demm.

Sorveljanza klinika mill-qrib

Osservazzjoni mill-qrib għal sinjali ta' ħruġ ta' demm jew anemija hija rakkomandata matul il-perjodu kollu tat-trattament, speċjalment jekk il-fatturi ta' riskju jkunu kkombinati (ara tabella 4 hawn fuq). Għandu jkun hemm attenzjoni partikulari meta dabigatran etexilate jingħata flimkien ma' verapamil, amiodarone, quinidine jew clarithromycin (inibituri ta' P-gp) u b' mod partikulari meta jseħħ ħruġ ta' demm, speċjalment f' pazjenti li jkollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqsa (ara sezzjoni 4.5).

Osservazzjoni mill-qrib għal sinjali ta' ħruġ ta' demm hija rakkomandata f' pazjenti ttrattati fl-istess waqt b' NSAIDs (ara sezzjoni 4.5).

Twaqqif ta' dabigatran etexilate

Pazjenti li jiżviluppaw insuffiċjenza akuta tal-kliewi jridu jwaqqfu dabigatran etexilate (ara wkoll sezzjoni 4.3).

Meta jseħħ ħruġ ta' demm sever, it-trattament għandu jitwaqqaf, is-sors ta' ħruġ ta' demm għandu jkun investigat u f' pazjenti adulti jista' jiġi kkunsidrat użu tas-sustanza speċifika tat-treġġiġħ lura (idarucizumab). L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma' ġewx determinati f' pazjenti pedjatriċi. L- emodjalisi tista' tneħħi dabigatran.

Użu ta' inibituri tal-pompa tal-protoni

L-għoti ta' inibitur tal-pompa tal-protoni (PPI – *proton-pump inhibitor*) jista' jiġi kkunsidrat biex jipprevjeni ħruġ ta' demm GI. F' każ ta' pazjenti pedjatriċi għandhom jiġu segwiti rakkomandazzjonijiet ta' tikkettar lokali għall-inibituri tal-pompa tal-protoni.

Parametri tal-koagulazzjoni tal-laboratorju

Għalkemm ġeneralment dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' monitoraġġ antikoagulanti ta' rutina, il-kejl tal-antikoagulazzjoni marbuta ma' dabigatran jista' jkun utli biex tiġi osservata espożizzjoni għolja eċċessiva għal dabigatran fil-preżenza ta' fatturi addizzjonali ta' riskju. Il-ħin ta' thrombin dilwit (dTT – *diluted thrombin time*), il-ħin tat-tagħqid ta' demm ta' ecarin (ECT – *ecarin clotting time*) u l-ħin ta' tromboplastin parzjali attiv (aPTT – *activated partial thromboplastin time*) jistgħu jipprovdu informazzjoni utli, iżda r-rizultati għandhom jiġu interpretati b' kawtela minhabba varjabilità bejn it-testijiet (ara sezzjoni 5.1). It-test tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR – *International Normalised Ratio*) mhux

affidabbli f'pazjenti fuq dabigatran etexilate u židiet poŝittivi foloz ta' INR ġew irrappurtati. Għalhekk, it-testijiet tal-INR m'għandhomx jitwettqu.

Tabella 5 turi l-limiti tat-test tal-koagulazzjoni fil-livell minimu għall-pazjenti adulti li jistgħu jiġu assoċjati ma' žieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Il-limiti rispettivi għall-pazjenti pedjatriċi mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 5: Limiti tat-test tal-koagulazzjoni fil-livell minimu għall-pazjenti adulti li jistgħu jiġu assoċjati ma' žieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm

Test (valur minimu)	Indikazzjoni
	SPAF u DVT/PE
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [x darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal]	> 3
aPTT [x darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal]	> 2
INR	M'għandux jitwettaq

Użu ta' prodotti mediċinali fibrinolitici għat-trattament ta' puplesija iskemika akuta

L-użu ta' prodotti mediċinali fibrinolitici għat-trattament ta' puplesija iskemika akuta jista' jiġi kkunsidrat jekk il-pazjent ikollu dTT, ECT jew aPTT li ma jaqbzux il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN – *upper limit of normal*) skont il-medda ta' referenza lokali.

Operazzjoni u interventi

Pazjenti fuq dabigatran etexilate li jkollhom operazzjoni jew proċeduri invażivi huma f'riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm. Għalhekk, interventi kirurġiċi jista' jkollhom bżonn it-twaqqif temporanju ta' dabigatran etexilate.

Pazjenti jistgħu jibqgħu fuq dabigatran etexilate waqt li jkunu qed jiġu kardjovertiti. It-trattament b'dabigatran etexilate (150 mg darbtejn kuljum) m'għandux għalfejn jiġi interrott f'pazjenti li ssirilhom asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.2).

Għandu jkun hemm kawtela meta t-trattament jitwaqqaf temporanjament għal interventi, u huwa ġġustifikat monitoraġġ tal-attività kontra l-koagulazzjoni tad-demm. It-tnehhija ta' dabigatran f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi tista' tiehu aktar žmien (ara sezzjoni 5.2). Dan għandu jiġi kkunsidrat qabel kwalunkwe proċedura. F'każijiet bħal dawn, test tal-koagulazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1) jista' jgħin biex jiddetermina jekk l-emostasi għadhiex indebolita.

Operazzjoni ta' emerġenza jew proċeduri urġenti

Dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf temporanjament. Meta jkun meħtieġ it-treġġiġh lura malajr tal- effett kontra l-koagulazzjoni, il-mediċina speċifika tat-treġġiġh lura (idarucizumab) għal dabigatran hi disponibbli għall-pazjenti adulti. L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma ġewx determinati f'pazjenti pedjatriċi. L-emodijalisi tista' tneħhi dabigatran.

It-terapija tat-treġġiġh lura ta' dabigatran tesponi lill-pazjenti għar-riskju trombotiku tal-marda sottostanti tagħhom. It-trattament b'dabigatran etexilate jista' jerga' jinbeda 24 siegħa wara l-għoti ta' idarucizumab, jekk il-pazjent ikun klinikament stabbli u tkun inkisbet emostasi adegwata.

Operazzjoni/interventi subakuti

Dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf temporanjament. Operazzjoni/intervent għandhom jiġu ttardjati jekk ikun possibbli b'mill-inqas 12-il siegħa wara l-aħħar doża. Jekk l-operazzjoni ma tkunx tista' tiġi ttardjata, ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jista' jiżded. Dan ir-riskju ta' ħruġ ta' demm għandu jintiżen kontra l-urġenza tal-intervent.

Operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel

Jekk ikun possibbli, dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi. F'pazjenti li jkunu f'riskju ogħla ta' hruġ ta' demm jew f'operazzjoni maġġuri fejn emostasi kompluta tista' tkun meħtieġa, ikkunsidra li twaqqaf dabigatran etexilate minn jumejn sa 4 ijiem qabel l-operazzjoni.

Tabella 6 turi fil-qosor ir-regoli għat-twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għal pazjenti adulti.

Tabella 6: Regoli għat-twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għal pazjenti adulti

Funzjoni tal-kliewi (CrCL f'mL/min)	Half-life stmata (sigħat)	Dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf qabel operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel	
		Riskju għoli ta' hruġ ta' demm jew operazzjoni maġġuri	Riskju standard
≥ 80	~ 13	jumejn qabel	24 siegħa qabel
≥ 50-< 80	~ 15	jumejn sa 3 ijiem qabel	jum sa jumejn qabel
≥ 30-< 50	~ 18	4 ijiem qabel	jumejn sa 3 ijiem qabel (> 48 siegħa)

Ir-regoli għal twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għall-pazjenti pedjatriċi huma miġbura fil-qosor fit-tabella 7.

Tabella 7: Regoli għal twaqqif qabel proċeduri invażivi jew kirurġiċi għal pazjenti pedjatriċi

Funzjoni tal-kliewi (eGFR f'mL/min/1.73 m ²)	Waqqaf dabigatran qabel operazzjoni mhux urġenti ppjanata minn qabel
> 80	24 siegħa qabel
50 – 80	jumejn qabel
< 50	Dawn il-pazjenti ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.3).

Loppju fis-sinsla tad-dahar/loppju epidurali/titqiba fis-sinsla tad-dahar

Proċeduri bħal loppju fis-sinsla tad-dahar jista' jkollhom bżonn ta' funzjoni emostatika sħiħa.

Ir-riskju ta' ematoma fis-sinsla tad-dahar jew ematoma epidurali jista' jizzied f'kazijiet ta' titqib trawmatiku jew ripetut, u mill-użu fit-tul ta' kateters epidurali. Wara t-tneħħija ta' kateter, għandu jkun hemm intervall ta' mill-inqas sagħtejn qabel l-għoti tal-ewwel doża ta' dabigatran etexilate. Dawn il-pazjenti jeħtieġu osservazzjoni frekwenti għal sinjali u sintomi newroloġiċi ta' ematoma fis-sinsla tad-dahar jew ematoma epidurali.

Faži ta' wara l-operazzjoni

It-trattament b'dabigatran etexilate għandu jinbeda mill-ġdid/jinbeda wara l-proċedura invażiva jew intervent kirurġiku malajr kemm jista' jkun, sakemm is-sitwazzjoni klinika tkun tippermetti u tkun għiet stabbilita emostasi adegwata.

Pazjenti li jkunu f'riskju ta' hruġ ta' demm jew pazjenti li jkunu f'riskju ta' espożizzjoni eċċessiva, b'mod speċjali pazjenti b'funzjoni tal-kliewi mnaqqsa (ara wkoll tabella 4), għandhom jiġu ttrattati b'kawtela (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Pazjenti b'riskju għoli ta' mortalità kirurġika u b'fattori ta' riskju intrinsiċi għal avvenimenti tromboemboliċi

Hemm *data* limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal dabigatran etexilate disponibbli f'dawn il-pazjenti, u għalhekk għandhom jiġu ttrattati b'attenzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'livell għoli ta' enzimi tal-fwied ta' > 2 ULN kienu esklużi fl-istudji ewlenin. M'hemm l-ebda esperjenza ta' trattament disponibbli għal din is-sottopopolazzjoni ta' pazjenti, u għalhekk, l-użu ta' dabigatran etexilate mhux rakkomandat f'din il-popolazzjoni. Indeboliment tal-fwied jew mard tal-fwied li jkunu mistennija li jkollhom kwalunkwe impatt fuq is-sopravivenza huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjoni ma' indutturi ta' P-gp

L-għoti fl-istess hin ta' indutturi ta' P-gp hu mistenni li jwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma, u għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Pazjenti bis-sindrome antifosfolipid

Antikoagulanti Orali b'azzjoni diretta (DOACs) inklużi dabigatran etexilate mhumiex rakkomandati għal pazjenti bi storja ta' trombozi li huma dijanjostikati bis-sindrome antifosfolipid. B'mod partikolari għal pazjenti li huma tripli pożittivi (għal antikoagulanti ta' lupus, antikorpi ta' antikardjolipin u antikorpi ta' kontra l-beta 2-glikoproteina I), il-kura b'DOACs tista' tiġi assoċjata ma' rati miżjuda ta' avvenimenti trombotiċi rikorrenti meta mqabbla mat-terapija b'antagonist ta' vitamina K.

Infart Mijokardijaku (MI – Myocardial Infarction)

Fl-istudju ta' fażi III RE-LY (SPAF, ara sezzjoni 5.1), ir-rata globali ta' MI kienet ta' 0.82, 0.81, u 0.64%/sena għal dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum, dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum u warfarin, rispettivament, zieda fir-riskju relattiv għal dabigatran ta' 29 % u 27 % meta mqabbel ma' warfarin. Irrispettivament mit-terapija, l-ogħla riskju assolut ta' MI ġie osservat fis-sottogruppi li ġejjin, b'riskju relattiv simili: pazjenti li kellhom MI fil-passat, pazjenti li għandhom ≥ 65 sena bid-dijabete jew inkella marda tal-arterji koronarji, pazjenti b'porzjon ta' tfigħ 'il barra mill-ventrikula tax-xellug ta' < 40%, u pazjenti b'disfunzjoni moderata tal-kliewi. Flimkien ma' dan, riskju ogħla ta' MI ġie osservat f'pazjenti li kienu qed jieħdu ASA flimkien ma' clopidogrel jew clopidogrel waħdu fl-istess hin.

Fi tliet studji ta' fażi III dwar DVT/PE ikkontrollati b'mod attiv, ġiet irrappurtata rata ogħla ta' MI f'pazjenti li rċievew dabigatran etexilate milli f'dawk li rċievew warfarin: 0.4 % kontra 0.2 % fl-istudji fuq żmien qasir RE-COVER u RE-COVER II; u 0.8 % kontra 0.1 % fl-istudju fit-tul RE-MEDY. Iż- zieda kienet statistikament sinifikanti f'dan l-istudju (p=0.022).

Fl-istudju RE-SONATE, li qabbel lil dabigatran etexilate mal-plaċebo, ir-rata ta' MI kienet ta' 0.1 % għal pazjenti li rċievew dabigatran etexilate u 0.2 % għal pazjenti li rċievew plaċebo.

Pazjenti b'kanċer attiv (DVT/PE, VTE fit-tfal)

L-effikaċja u s-sigurtà ma' ġewx determinati għal pazjenti b'DVT/PE li jkollhom kanċer attiv. Hemm *data* limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal pazjenti pedjatriċi b'kanċer attiv.

Popolazzjoni pedjatrika

Għal xi pazjenti pedjatriċi speċifiċi ħafna, eż. pazjenti b'mard tal-musrana ż-żgħira fejn l-assorbiment jista' jkun affettwat, għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' sustanza kontra il-koagulazzjoni tad-demem b'rotta ta' għoti parenterali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet tat-trasportatur

Dabigatran etexilate huwa substrat għat-trasportatur tal-effluss P-gp. L-għoti fl-istess ħin ta' inibituri ta' P-gp (ara tabella 8) hu mistenni li jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma.

Jekk ma jkunx deskritt speċifikament mod ieħor, sorveljanza klinika mill-qrib (li tfittex sinjali ta' hrug ta' demm jew anemija) hi meħtieġa meta dabigatran jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' P-gp. F'kombinazzjoni ma' xi inibituri ta' P-gp jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.4 u 5.1).

Tabella 8: Interazzjonijiet tat-trasportatur

<u>Inibituri ta' P-gp</u>	
<i>L-użu fl-istess ħin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)</i>	
Ketoconazole	Ketoconazole żied il-valuri totali tal-AUC _{0-∞} u s-C _{max} ta' dabigatran bi 2.38 darba u 2.35 darba, rispettivament, wara doża orali waħda ta' 400 mg, u bi 2.53 darba u 2.49 darba, rispettivament, wara li ngħatat doża orali multipla ta' 400 mg ketoconazole darba kuljum.
Dronedarone	Meta dabigatran etexilate u dronedarone ingħataw fl-istess ħin, il-valuri totali tal-AUC _{0-∞} u C _{max} ta' dabigatran żdiedu b'madwar 2.4 darbiet u 2.3 darbiet rispettivament, wara dożaġġ multiplu ta' 400 mg dronedarone bid, u b'madwar 2.1 darbiet u 1.9 darbiet, rispettivament, wara doża waħda ta' 400 mg.
Itraconazole, cyclosporine	Ibbażat fuq riżultati <i>in vitro</i> jista' jkun mistenni effett simili bħal b'ketoconazole.
Glecaprevir / pibrentasvir	L-użu ta' dabigatran etexilate flimkien mal-kombinazzjoni ta' doża fissa tal-inibituri ta' P-gp glecaprevir/pibrentasvir intwera li jżid l-esponiment għal dabigatran u jista' jżid ir-riskju ta' fsada.
<i>L-użu fl-istess ħin mhux rakkomandat</i>	
Tacrolimus	Instab li tacrolimus <i>in vitro</i> għandu livell simili ta' effett inibitorju fuq P-gp bħal dak li ġie osservat b'itraconazole u cyclosporine. Dabigatran etexilate ma ġiex studjat klinikament flimkien ma' tacrolimus. Madankollu, <i>data</i> klinika limitata b'substrat ieħor ta' P-gp (everolimus) tissuggerixxi li l-inibizzjoni ta' P-gp b'tacrolimus hija aktar dgħajfa minn dik osservata b'inibituri qawwija ta' P-gp.
<i>Għandu jkun hemm kawtela f'każ ta' użu fl-istess ħin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4)</i>	
Verapamil	Meta dabigatran etexilate (150 mg) ingħata flimkien ma' verapamil orali, is-C _{max} u l-AUC ta' dabigatran żdiedu, iżda l-kobor ta' din il-bidla jvarja skont il- ħin tal-għoti u l-formulazzjoni ta' verapamil (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). L-akbar żieda fl-espożizzjoni għal dabigatran kienet osservata bl-ewwel doża ta' formulazzjoni ta' verapamil li terġi l-medicina b'mod immedjat, mogħtija siegħa qabel it-teħid ta' dabigatran etexilate (żieda tas-C _{max} b'madwar 2.8 darbiet u tal-AUC b'madwar 2.5 darbiet). L-effett tnaqqas b'mod progressiv bl-għoti ta' formulazzjoni li terġi l-medicina bil-mod (żieda tas-C _{max} b'madwar 1.9 darbiet u tal-AUC b'madwar 1.7 darbiet) jew l-għoti ta' dozi multipli ta' verapamil (żieda tas-C _{max} b'madwar 1.6 darbiet u tal-AUC b'madwar 1.5 darbiet). Ma kien hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti osservata meta verapamil ingħata sagħtejn wara dabigatran etexilate (żieda tas-C _{max} b'madwar 1.1 darbiet u tal- AUC b'madwar 1.2 darbiet). Dan huwa spjegat mill-assorbiment komplut ta' dabigatran wara sagħtejn

Amiodarone	Meta dabigatran etexilate nghata flimkien ma' doża orali waħda ta' 600 mg ta' amiodarone, il-medda u r-rata tal-assorbiment ta' amiodarone u tal-metabolit attiv tiegħu DEA essenzjalment ma nbidlux. L-AUC u s-C _{max} ta' dabigatran żdiedu b'madwar 1.6 darbjet u 1.5 darbjet, rispettivament. Minhabba l-half-life twila ta' amiodarone, il-potenzjal ta' interazzjoni jista' jeżisti għal ġimgħat wara t-twaqqif ta' amiodarone (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
Quinidine	Quinidine nghata bħala doża ta' 200 mg kull sagħtejn sa doża totali ta' 1,000 mg. Dabigatran etexilate nghata darbtejn kuljum fuq perjodu ta' 3 ijiem konsekuttivi, fit-3 ^{et} jum bi jew mingħajr quinidine. L-AUC _{τ,ss} u s-C _{max,ss} ta' dabigatran żdiedu bħala medja b'1.53 darba u 1.56 darba, rispettivament bl-użu fl-istess hin ta' quinidine (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
Clarithromycin	Meta clarithromycin (500 mg darbtejn kuljum) ingħata flimkien ma' dabigatran etexilate lill-voluntiera f'saħħithom, kienet osservata żieda tal-AUC b'madwar 1.19-il darba u tas-C _{max} b'madwar 1.15-il darba.
Ticagrelor	Meta doża waħda ta' 75 mg dabigatran etexilate ġiet mogħtija fl-istess waqt ma' doża għolja tal-bidu ta' 180 mg ta' ticagrelor, l-AUC u s-C _{max} ta' dabigatran żdiedu b'1.73 darba u 1.95 darba, rispettivament. Wara doži multipli ta' ticagrelor 90 mg b.i.d. iż-żieda fl-esponiment għal dabigatran kienet ta' 1.56 darba u 1.46 darba għas-C _{max} u l-AUC rispettivament. L-għoti fl-istess hin ta' doża għolja tal-bidu ta' 180 mg ta' ticagrelor u 110 mg ta' dabigatran etexilate (fi stat fiss) zied l-AUC _{τ,ss} u s-C _{max,ss} ta' dabigatran b'1.49 darba u 1.65 darba, rispettivament, meta mqabbel ma' dabigatran etexilate mogħti waħdu. Meta doża għolja tal-bidu ta' 180 mg ta' ticagrelor ingħatat sagħtejn wara 110 mg ta' dabigatran etexilate (fi stat fiss), iż-żieda tal-AUC _{τ,ss} u s-C _{max,ss} ta' dabigatran naqset għal 1.27 darba u 1.23 darba, rispettivament, meta mqabbla ma' dabigatran etexilate mogħti waħdu. Dan it-tehid mhux fl-istess hin huwa l-għoti rakkomandat għall-bidu ta' ticagrelor b'doża għolja tal-bidu. L-għoti fl-istess hin ta' 90 mg ta' ticagrelor b.i.d. (doża ta' manteniment) ma' 110 mg ta' dabigatran etexilate zied l-AUC _{τ,ss} u s-C _{max,ss} aġġustati ta' dabigatran b'1.26 darba u 1.29 darba, rispettivament, meta mqabbel ma' dabigatran etexilate mogħti waħdu.
Posaconazole	Posaconazole jinibixxi wkoll P-gp sa ċertu punt iżda ma ġiex studjat klinikament. Għandu jkun hemm kawtela meta dabigatran etexilate jingħata flimkien ma' posaconazole.
<u>Indutturi ta' P-gp</u>	
L-użu fl-istess hin għandu jiġi evitat.	
eż. rifampicin, St. John's wort (Hypericum perforatum), carbamazepine, jew phenytoin	L-għoti fl-istess hin huwa mistenni li jirriżulta fi tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' dabigatran. Dożaġġ minn qabel tal-probe inducer rifampicin b'doża ta' 600 mg darba kuljum għal 7 ijiem naqqas il-massimu ta' dabigatran totali u l-espożizzjoni totali b'65.5% u 67%, rispettivament. L-effett li jinduci tnaqqas u dan irriżulta f'espożizzjoni għal dabigatran li kienet qrib dik ta' referenza sa jum 7 wara l-waqfien tat-trattament b'rifampicin. Ma kienet osservata l-ebda żieda addizzjonali fil-bijodisponibilità wara li kienu għaddew 7 ijiem oħra.
<u>Inibituri ta' protease bħal ritonavir</u>	
L-użu fl-istess hin mhux rakkomandat	

eż. ritonavir u l-kombinazzjonijiet tiegħu ma' inibituri oħra tal-protease	Dawn jaffettwaw P-gp (bħala inibitur jew bħala induttur). Ma ġewx studjati u għalhekk mhumiex rakkomandati għal trattament fl-istess hin ma' dabigatran etexilate.
<u>Substrat ta' P-gp</u>	
Digoxin	Fi studju li sar fuq 24 persuna f' saħħitha, meta dabigatran etexilate ngħata flimkien ma' digoxin, ma kien osservat l-ebda tibdil fuq digoxin u l-ebda tibdil klinikament rilevanti fuq l-espożizzjoni għal dabigatran.

Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem u prodotti mediċinali kontra l-aggregazzjoni tal-plejtlits

M'hemmx esperjenza jew hemm esperjenza limitata biss bit-trattamenti li ġejjin li jistgħu jżidu r-riskju ta' ħruġ ta' demm meta jintużaw fl-istess hin ma' dabigatran etexilate: mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem bħal eparina mhux frazzjonata (UFH – *unfractionated heparin*), eparini b'piż molekulari baxx (LMWH – *low molecular weight heparins*), u derivattivi tal-eparina (fondaparinux, desirudin), prodotti mediċinali trombolitiċi, u antagonisti tal-vitamina K, rivaroxaban jew mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem orali oħrajn (ara sezzjoni 4.3), u prodotti mediċinali kontra l-aggregazzjoni tal-plejtlits bħal antagonisti tar-riċettur GPIIb/IIIa, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, dextran, u sulfinpyrazone (ara sezzjoni 4.4).

Mid-*data* miġbura fl-istudju ta' fażi III RE-LY (ara sezzjoni 5.1) kien osservat li l-użu fl-istess hin ta' mediċini orali jew parenterali oħrajn kontra l-koagulazzjoni tad-demem, iżid ir-rati ta' ħruġ ta' demm maġġuri kemm b' dabigatran etexilate kif ukoll b' warfarin b' madwar 2.5 darbiet, primarjament assoċjat ma' sitwazzjonijiet meta taqleb minn mediċina kontra l-koagulazzjoni tad-demem għal oħra (ara sezzjoni 4.3). Barra dan, l-użu fl-istess hin ta' mediċini kontra l-plejtlits, ASA jew clopidogrel bejn wieħed u iehor irdoppja r-rati ta' ħruġ ta' demm maġġuri kemm b' dabigatran etexilate kif ukoll b' warfarin (ara sezzjoni 4.4).

UFH jista' jingħata b' dozi meħtieġa biex jinżamm kateter f' vina ċentrali jew f' arterja miftuħ jew waqt asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali (ara sezzjoni 4.3).

Tabella 9: Interazzjonijiet ma' mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem u prodotti mediċinali kontra l-aggregazzjoni tal-plejtlits

NSAIDs	NSAIDs li jingħataw għal analġesija ta' żmien qasir ġew murija li mhumiex marbuta ma' żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm meta jingħataw flimkien ma' dabigatran etexilate. B'użu kroniku fl-istudju RE-LY, l-NSAIDs żiedu r-riskju ta' ħruġ ta' demm b' madwar 50% kemm b' dabigatran etexilate kif ukoll b' warfarin.
Clopidogrel	F' voluntiera rġiel żgħażaġh f' saħħithom, l-għoti fl-istess hin ta' dabigatran etexilate u clopidogrel ma rriżulta fl-ebda titwil addizzjonali fil-hinijiet ta' ħruġ ta' demm kapillari meta mqabbel ma' terapija li fiha clopidogrel jingħata waħdu. Flimkien ma' dan, l-AUC _{τ,ss} u s-C _{max,ss} ta' dabigatran u l-kejl tal-koagulazzjoni għall-effett ta' dabigatran jew l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits bħala kejl tal-effett ta' clopidogrel, baqgħu essenzjalment mhux mibdula meta tqabblu trattament ikkombinat u t-trattamenti rispettivi b' mediċina waħda. B' doża għolja tal-bidu ta' 300 mg jew 600 mg clopidogrel, l-AUC _{τ,ss} u C _{max,ss} ta' dabigatran żiedu b' madwar 30-40% (ara sezzjoni 4.4).
ASA	L-għoti flimkien ta' ASA u 150 mg ta' dabigatran etexilate darbtejn kuljum jista' jżid ir-riskju ta' kwalunkwe ħruġ ta' demm minn 12% għal 18% u 24% b' 81 mg u 325 mg ASA, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

LMWH	L-użu fl-istess hin ta' LMWHs, bħal enoxaparin u dabigatran etexilate ma ġiex mistharreġ speċifikament. Wara li t-trattament inbidel minn trattament ta' 3 ijiem b'40 mg enoxaparin s.c. darba kuljum, 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' enoxaparin, l-espożizzjoni għal dabigatran kienet ftit aktar baxxa minn dik wara l-għoti ta' dabigatran etexilate (doża waħda ta' 220 mg) waħdu. Attività oġhla kontra FXa/FIIa ġiet osservata wara l-għoti ta' dabigatran etexilate bi trattament minn qabel b'enoaxaparin meta mqabbla ma' dik wara trattament b'dabigatran etexilate waħdu. Dan hu kkunsidrat li jiġri minħabba l-effett <i>carry-over</i> ta' trattament b'enoaxaparin, u huwa meqjus bħala li mhuwiex klinikament rilevanti. Testijiet oħrajn ta' antikoagulazzjoni relatati ma' dabigatran ma nbidlux b'mod sinifikanti bi trattament minn qabel b'enoaxaparin.
------	--

Interazzjonijiet oħra

Tabella 10: Interazzjonijiet oħra.

<u>Inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs – selective serotonin re-uptake inhibitors) jew inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin norepinephrine (SNRIs – selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors)</u>	
SSRIs, SNRIs	SSRIs u SNRIs ziedu r-riskju ta' ħruġ ta' demm f'RE-LY fil-gruppi kollha ta' trattament.
<u>Sustanzi li jinfluwenzaw il-pH gastrika</u>	
Pantoprazole	Meta dabigatran etexilate ngħata flimkien ma' pantoprazole, kien osservat tnaqqis fl-AUC ta' dabigatran ta' madwar 30%. Pantoprazole u inibituri tal-pompa tal-protoni (PPI – <i>proton-pump inhibitors</i>) oħrajn ingħataw flimkien ma' dabigatran etexilate fi studji kliniċi, u ma deherx li trattament fl-istess hin b'PPI inaqqas l-effikaċja ta' dabigatran etexilate.
Ranitidine	L-għoti ta' ranitidine flimkien ma' dabigatran etexilate ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-ammont ta' assorbiment ta' dabigatran.

Interazzjonijiet marbuta mal-profil metaboliku ta' dabigatran etexilate u dabigatran

Dabigatran etexilate u dabigatran mhumiex metabolati mis-sistema taċ-ċitokrom P450 u m'għandhom l-ebda effetti *in vitro* fuq l-enzimi taċ-ċitokrom P450 tal-bniedem. Għalhekk, interazzjonijiet relatati tal-prodott mediċinali mhumiex mistennija b'dabigatran.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jevitaw li joħorġu tqal waqt it-trattament bi dabigatran etexilate.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' dabigatran etexilate f'nisa tqal.

Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bniedem mhuwiex magħruf.

Dabigatran etexilate m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar.

Treddiġh

M'hemm l-ebda *data* klinika dwar l-effett ta' dabigatran fuq trabi li jkunu qed jerdghu. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament bi dabigatran etexilate.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-bniedem.

Fi studji fuq l-animali, ġie osservat effett fuq il-fertilità tan-nisa fis-sura ta' tnaqqis fl-impjantazzjonijiet u zieda fit-telf ta' qabel l-impjantazzjonib' doża ta' 70 mg/kg (li tirrappreżenta livell ta' espożizzjoni tal-plażma ta' 5 darbiet oghla meta mqabbel mal-pazjenti). Ma ġew osservati l-ebda effetti oħra fuq il-fertilità tan-nisa. Ma kien hemm l-ebda influwenza fuq il-fertilità tal-irġiel. B'doži li kienu tossiċi għall-ommijiet (li jirrappreżentaw livell ta' espożizzjoni tal-plażma minn 5 sa 10 darbiet oghla meta mqabbel mal-pazjenti), ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u fil-vijabilità tal-embriju u l-fetu flimkien ma' zieda fil-varjazzjonijiet tal-fetu, fil-firien u fil-fniek. Fl-istudju ta' qabel u wara t-twelid, kienet osservata zieda fil-mortalità tal-fetu b'doži li kienu tossiċi għall-ommijiet (doża li tikkorrispondi għal-livell ta' espożizzjoni tal-plażma li huwa 4 darbiet oghla minn dak osservat fil-pazjenti).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dabigatran etexilate m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Dabigatran etexilate ġie evalwat fi studji kliniċi globali f'madwar 64,000 pazjent; li minnhom madwar 35,000 pazjent ġew ittrattati b'dabigatran etexilate.

B'kollox, 22% tal-pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali ttrattati għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku (trattament fit-tul sa 3 snin), 14% tal-pazjenti ttrattati għal DVT/PE u 15% tal-pazjenti ttrattati għall-prevenzjoni ta' DVT/PE kellhom reazzjonijiet avversi.

L-aktar avveniment li kien irrappurtat b'mod komuni huwa hruġ ta' demm li jseħh f'madwar 16.6% tal-pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali ttrattati għal tul ta' żmien għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku, u f'14.4% tal-pazjenti adulti ttrattati għal DVT/PE. Flimkien ma' dan, hruġ ta' demm seħh f'19.4% tal-pazjenti fl-istudju dwar il-prevenzjoni ta' DVT/PE, RE-MEDY (pazjenti adulti), u f'10.5% tal-pazjenti fl-istudju dwar il-prevenzjoni ta' DVT/PE, RE-SONATE (pazjenti adulti).

Billi l-popolazzjonijiet ta' pazjenti ttrattati fit-tliet indikazzjonijiet mhumiex komparabbli u l-avvenimenti ta' hruġ ta' demm huma distribwiti fuq diversi Klassijiet tas-Sistemi u tal-Organi (SOC – *System Organ Classes*), deskrizzjoni fil-qosor ta' hruġ ta' demm maġġuri u kull hruġ ta' demm huma kkategorizzati skont l-indikazzjoni u pprovduti fit-Tabelli 12-15 hawn taħt.

Għalkemm bi frekwenza baxxa fi studji kliniċi, hruġ ta' demm maġġuri jew sever jista' jseħh u, irrispettivament mill-post fejn iseħh, jista' jwassal għal riżultati li jikkawżaw diżabilità, ikunu ta' periklu għall-ħajja jew anki fatali.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 11 turi r-reazzjonijiet avversi identifikati minn studji u *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq fl-indikazzjonijiet għall-prevenzjoni ta' puplesija tromboembolika u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali, trattament għal DVT/PE u prevenzjoni ta' DVT/PE. Dawn huma kklassifikati skont il-kategoriji tal-Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi (SOC – *System Organ Class*) u l-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux

magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 11: Reazzjonijiet avversi

SOC / Terminu ppreferut.	Frekwenza	
	Prevenzjoni ta' puplesija u embolizmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali	Trattament ta' DVT/PE u prevenzjoni ta' DVT/PE
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Anemija	Komuni	Mhux komuni
Tnaqqis fl-emoglobina	Mhux komuni	Mhux magħruf
Trombocitopenija	Mhux komuni	Rari
Tnaqqis fl-ematokrit	Rari	Mhux magħruf
Newtrogenija	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Agranuloċitosi	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni		
Sensittività eċċessiva għall-medicina	Mhux komuni	Mhux komuni
Raxx	Mhux komuni	Mhux komuni
Ħakk	Mhux komuni	Mhux komuni
Reazzjoni anafilattika	Rari	Rari
Angjoedima	Rari	Rari
Urtikarja	Rari	Rari
Bronkospazmu	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża		
Emorragija fil-kranju	Mhux komuni	Rari
Disturbi vaskulari		
Ematoma	Mhux komuni	Mhux komuni
Emorragija	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Epistassi	Komuni	Komuni
Emoptisi	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali		
Emorragija gastrointestinali	Komuni	Komuni
Ugħigh ta' zaqq	Komuni	Mhux komuni
Dijarea	Komuni	Mhux komuni
Dispepsja	Komuni	Komuni
Dardir	Komuni	Mhux komuni
Emorragija mir-rektum	Mhux komuni	Komuni
Emorragija tal-murliti	Mhux komuni	Mhux komuni
Ulċera gastrointestinali, li tinkludi ulċera esofagali	Mhux komuni	Mhux komuni
Gastroesofagite	Mhux komuni	Mhux komuni
Marda ta' rifluss gastroesofagali	Mhux komuni	Mhux komuni
Rimettar	Mhux komuni	Mhux komuni
Disfaġja	Mhux komuni	Rari
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Funzjoni tal-fwied anormali/Test tal-funzjoni tal-fwied anormali	Mhux komuni	Mhux komuni
Zieda ta' alanine aminotransferase	Mhux komuni	Mhux komuni

Żieda ta' aspartate aminotransferase	Mhux komuni	Mhux komuni
Żieda tal-enzimi tal-fwied	Rari	Mhux komuni
Iperbilirubinemija	Rari	Mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		
Emorragija mill-ġilda	Komuni	Komuni
Alopeċja	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Emartroži	Rari	Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		
Emorragija ġenitouroloġika, li tinkludi ematurja	Komuni	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Emorragija fis-sit tal-injezzjoni	Rari	Rari
Emorragija fis-sit tal-kateter	Rari	Rari
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		
Emorragija trawmatika	Rari	Mhux komuni
Emorragija fil-sit tal-inċiżjoni	Rari	Rari

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm

Minhabba l-mod ta' azzjoni farmakoloġika, l-użu ta' dabigatran etexilate jista' jkun assoċjat ma' riskju akbar ta' ħruġ ta' demm li ma jidherx jew li jkun evidenti minn kwalunkwe tessut jew organu. Is- sinjali, is-sintomi u s-severità (inkluż riżultat fatali) ivarjaw skont il-post u l-grad jew il-firxa tal-ħruġ ta' demm u/jew l-anemija. Fl-istudji kliniċi ħruġ ta' demm mill-mukuża (eż. gastrointestinali, ġenitourinarja) kien osservat b'mod aktar frekwenti waqt trattament fit-tul b'dabigatran etexilate meta mqabbel ma' trattament b'VKA. Għalhekk, minbarra sorveljanza klinika adegwata, ittestjar fil-laboratorju tal-emoglobina/ematokrit huwa ta' valur biex jiġi identifikat ħruġ ta' demm li ma jidherx. Ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jista' jiżded f'ċerti gruppi ta' pazjenti eż. dawk il-pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi u/jew fuq trattament fl-istess ħin li jaffettwa l-emostasi jew b'inibituri qawwija ta' P-gp (ara sezzjoni 4.4 Riskju emorraġiku). Komplikazzjonijiet emorraġiċi jistgħu jiġu osservati bħala dgħufija, dehra pallida, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefha mhux spjegata, qtugħ ta' nifs, u xokk mhux spjegat.

Komplikazzjonijiet magħrufa ta' ħruġ ta' demm bhas-sindrome tal-kompartiment u insuffiċjenza akuta tal-kliewi minhabba ipoperfusjoni u nefropatija relatata mal-antikoagulanti f'pazjenti b'fatturi ta' riskju li jippredisponu ġew irrappurtati għal dabigatran etexilate. Għalhekk, il-possibbiltà ta' emorraġija għandha tiġi kkunsidrata fl-evalwazzjoni tal-kondizzjoni fi kwalunkwe pazjent ittrattat b'medicina kontra l-koagulazzjoni tad-demm. Għal pazjenti adulti, sustanza ta' tregġiġħ lura speċifika għal dabigatran, idarucizumab, hija disponibbli f'każ ta' ħruġ ta' demm li ma jistax jiġi kkontrollat (ara Sezzjoni 4.9).

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar (SPAF)

Tabella 12 turi każijiet ta' ħruġ ta' demm ikkategorizzati fi ħruġ ta' demm magġuri u kwalunkwe każ ta' ħruġ ta' demm fl-istudju importanti ħafna li ttestja l-prevenzjoni ta' puplesija tromboembolika u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali.

Tabella 12: Każijiet ta' ħruġ ta' demm fi studju li ttestja l-prevenzjoni ta' puplesija tromboembolika u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali

	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin
Persuni magħżula b'mod każwali	6,015	6,076	6,022
Ħruġ ta' demm maġġuri	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Ħruġ ta' demm fil-kranju	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
Ħruġ ta' demm gastrointestinali	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Ħruġ ta' demm fatali	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Ħruġ ta' demm minuri	1,566 (13.16 %)	1,787 (14.85 %)	1,931 (16.37 %)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm	1,759 (14.78 %)	1,997 (16.60 %)	2,169 (18.39 %)

Persuni li ntgħażlu b'mod każwali għal dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum jew 150 mg darbtejn kuljum kellhom riskju aktar baxx b'mod sinifikanti ta' ħruġ ta' demm ta' periklu għal ħajja u ħruġ ta' demm fil-kranju meta mqabbel ma' warfarin [$p < 0.05$]. Iż-żewġ qawwiet tad-doża ta' dabigatran etexilate kellhom ukoll rata totali ta' ħruġ ta' demm li kienet aktar baxxa b'mod statistikament sinifikanti. Persuni li ntgħażlu b'mod każwali għal 110 mg dabigatran etexilate darbtejn kuljum kellhom riskju aktar baxx b'mod sinifikanti għal ħruġ ta' demm maġġuri meta mqabbel ma' warfarin (proporzjon ta' periklu ta' 0.81 [$p=0.0027$]). Persuni li ntgħażlu b'mod każwali għal 150 mg dabigatran etexilate darbtejn kuljum kellhom riskju oġġla b'mod sinifikanti għal ħruġ ta' demm gastrointestinali maġġuri meta mqabbel ma' warfarin (proporzjon ta' periklu ta' 1.48 [$p=0.0005$]). Dan l-effett gie osservat primarjament f'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena. Il-benefiċċju kliniku ta' dabigatran fir-rigward tal-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku u tnaqqis fir-riskju ta' ICH meta mqabbel ma' warfarin hu ppreservat fis-sottogruppi individwali kollha, eż. indeboliment tal-kliewi, età, użu ta' prodotti mediċinali oħra fl-istess hin bħal mediċini kontra l-plejtlits jew inibituri ta' P-gp. Waqt li ċerti sottogruppi ta' pazjenti huma f'riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm maġġuri meta ttrattati b'mediċina kontra l-koagulazzjoni tad-demm, ir-riskju żejjed ta' ħruġ ta' demm għal dabigatran hu minħabba ħruġ ta' demm gastrointestinali, li tipikament jiġi osservat fi żmien l-ewwel 3-6 xhur wara l-bidu tat-terapija b'dabigatran etexilate.

Trattament ta' DVT u PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti (trattament ta' DVT/PE)

Tabella 13 turi avvenimenti ta' ħruġ ta' demm fl-istudji miġbura f'daqqa importanti ħafna RE-COVER u RE-COVER II li ttestjaw it-trattament ta' DVT u PE. Fl-istudji miġbura f'daqqa, il-punti aħharin primarji tas-sigurtà ta' ħruġ ta' demm maġġuri, ħruġ ta' demm maġġuri jew klinikament rilevanti u kwalunkwe ħruġ ta' demm, kienu aktar baxxi b'mod sinifikanti minn warfarin f'livell alpha nominali ta' 5 %.

Tabella 13: Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm fl-istudji RE-COVER u RE-COVER II li ttestjaw it- trattament ta' DVT u PE

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin	Proporzjon ta' periklu kontra warfarin (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %)
Pazjenti inklużi fl-analiżi tas-sigurtà	2,456	2,462	
Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri	24 (1.0 %)	40 (1.6 %)	0.60 (0.36, 0.99)
Ħruġ ta' demm fil-kranju	2 (0.1 %)	4 (0.2 %)	0.50 (0.09, 2.74)

Ħruġ ta' demm GI maġġuri	10 (0.4 %)	12 (0.5 %)	0.83 (0.36, 1.93)
Ħruġ ta' demm ta' periklu għall-ħajja	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)	0.66 (0.19, 2.36)
Avvenimenti maġġuri ta' ħruġ ta' demm/ħruġ ta' demm klinikament rilevanti	109 (4.4 %)	189 (7.7 %)	0.56 (0.45, 0.71)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm	354 (14.4 %)	503 (20.4 %)	0.67 (0.59, 0.77)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm GI	70 (2.9 %)	55 (2.2 %)	1.27 (0.90, 1.82)

Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm għaż-żewġ trattamenti huma maġhduda mill-ewwel tehid ta' dabigatran etexilate jew warfarin wara li t-terapija parenterali kienet twaqfet (perjodu ta' trattament orali biss). Dan jinkludi l-avvenimenti kollha ta' ħruġ ta' demm li seħhew matul it-terapija b' dabigatran etexilate. L-avvenimenti kollha ta' ħruġ ta' demm li seħhew matul it-terapija b' warfarin huma inklużi ħlief dawk matul il-perjodu meta kienet qed tinghata terapija b' warfarin flimkien ma' dik parenterali.

Tabella 14 turi avvenimenti ta' ħruġ ta' demm fl-istudju importanti ħafna RE-MEDY li ttestja l-prevenzjoni ta' DVT u PE. Xi avvenimenti ta' ħruġ ta' demm (MBEs/CRBEs; kwalunkwe ħruġ ta' demm) kienu aktar baxxi b'mod sinifikanti f'livell alpha nominali ta' 5 % f'pazjenti li kienu qed jirċievu dabigatran etexilate meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu warfarin.

Tabella 14: Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm fl-istudju RE-MEDY li ttestja l-prevenzjoni ta' DVT u PE

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin	Proporzjon ta' periklu kontra warfarin (Intervall ta' Kunfidenza ta' 95 %)
Pazjenti ttrattati	1,430	1,426	
Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Ħruġ ta' demm fil-kranju	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	Mhux kalkulabbli*
Ħruġ ta' demm GI maġġuri	4 (0.3 %)	8 (0.5 %)	Mhux kalkulabbli*
Ħruġ ta' demm ta' periklu għall-ħajja	1 (0.1 %)	3 (0.2 %)	Mhux kalkulabbli*
Avveniment maġġuri ta' ħruġ ta' demm/ħruġ ta' demm klinikament rilevanti	80 (5.6 %)	145 (10.2 %)	0.55 (0.41, 0.72)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm	278 (19.4 %)	373 (26.2 %)	0.71 (0.61, 0.83)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm GI	45 (3.1 %)	32 (2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)

*HR ma jistax jiġi stmat għax ma kien hemm l-ebda avveniment fl-ebda wieħed mill-koorti/trattamenti

Tabella 15 turi avvenimenti ta' ħruġ ta' demm fl-istudju importanti ħafna RE-SONATE li ttestja l-prevenzjoni ta' DVT u PE. Ir-rata tal-kombinazzjoni ta' MBEs/CRBEs u r-rata ta' kwalunkwe ħruġ ta' demm kienet aktar baxxa b'mod sinifikanti f'livell alpha nominali ta' 5% f'pazjenti li kienu qed jirċievu placebo meta mqabbel ma' dawk li kienu qed jirċievu dabigatran etexilate.

Tabella 15: Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm fl-istudju RE-SONATE li ttestja l-prevenzjoni ta' DVT u PE

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Proporzjon ta' periklu kontra plaċebo (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %)
Pazjenti ttrattati	684	659	
Avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri	2 (0.3 %)	0	Ma jistax jiġi kkalkulat*
Ħruġ ta' demm fil-kranju	0	0	Ma jistax jiġi kkalkulat*
Ħruġ ta' demm GI maġġuri	2 (0.3 %)	0	Ma jistax jiġi kkalkulat*
Ħruġ ta' demm ta' periklu għall-hajja	0	0	Ma jistax jiġi kkalkulat*
Avveniment maġġuri ta' ħruġ ta' demm/ħruġ ta' demm klinikament rilevanti	36 (5.3 %)	13 (2.0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm	72 (10.5 %)	40 (6.1 %)	1.77 (1.20, 2.61)
Kwalunkwe ħruġ ta' demm GI	5 (0.7 %)	2 (0.3 %)	2.38 (0.46, 12.27)

*HR ma jistax jiġi stmat għax ma kien hemm l-ebda avveniment fl-ebda wieħed mit-trattamenti

Agranuloċitosi u newtrogenija

Agranuloċitosi u newtrogenija ġew irrappurtati b'mod rari ħafna waqt l-użu ta' wara l-approvazzjoni ta' dabigatran etexilate. Peress li r-reazzjonijiet avversi huma rappurtati fl-ambjent ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, mhux possibbli li l-frekwenza tagħhom tiġi determinata b'mod affidabbli. Ir-rata ta' rappurtar kienet stmata bħala 7 avvenimenti għal kull miljun sena ta' pazjent għal agranuloċitosi u bħala 5 avvenimenti għal kull miljun sena ta' pazjent għal newtrogenija.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' dabigatran etexilate fit-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriki ġiet studjata f'żewġ studji ta' fazi III (DIVERSITY u 1160.108). B'kollox, 328 pazjent pedjatriku ġew ittrattati b'dabigatran etexilate. Il-pazjenti rċivew dożi aġġustati għall-età u l-piż ta' formulazzjoni ta' dabigatran etexilate adattata għall-età.

B'mod globali, il-profil tas-sigurtà fit-tfal huwa mistenni li jkun l-istess bħal fl-adulti.

B'kollox, 26% tal-pazjenti pedjatriki ttrattati b'dabigatran etexilate għal VTE u għall-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti kellhom reazzjonijiet avversi.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 16 turi r-reazzjonijiet avversi identifikati mill-istudji fit-trattament ta' VTE u l-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriki. Dawn huma kklassifikati skont il-kategoriji tal-Klassifika tas-Sistemi u tal-Organu (SOC – *System Organ Class*) u l-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Tabella 16: Reazzjonijiet avversi

	Frekwenza
SOC / Terminu ppreferut.	Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Anemija	Komuni
Tnaqqis fl-emoglobina	Mhux komuni
Tromboċitopenija	Komuni
Tnaqqis fl-ematokrit	Mhux komuni
Newtrogenija	Mhux komuni
Agranuloċitosi	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	
Sensittività eċċessiva għall-medicina	Mhux komuni
Raxx	Komuni
Ħakk	Mhux komuni
Reazzjoni anafilattika	Mhux magħruf
Angjoedima	Mhux magħruf
Urtikarja	Komuni
Bronkospazmu	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	
Emorragija fil-kranju	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	
Ematoma	Komuni
Emorragija	Mhux magħruf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Epistassi	Komuni
Emoptisi	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	
Emorragija gastrointestinali	Mhux komuni
Uġiġħ ta' żaqq	Mhux komuni
Dijarea	Komuni
Dispepsja	Komuni
Nawseja	Komuni
Emorragija mir-rektum	Mhux komuni
Emorragija tal-murliti	Mhux magħruf
Ulċera gastrointestinali, li tinkludi ulċera esofagali	Mhux magħruf
Gastroesofaġite	Mhux komuni
Marda ta' rifluss gastroesofagali	Komuni
Rimettar	Komuni
Disfaġja	Mhux komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Funzjoni tal-fwied anormali/Test tal-funzjoni tal-fwied anormali	Mhux magħruf
Żieda ta' alanine aminotransferase	Mhux komuni
Żieda ta' aspartate aminotransferase	Mhux komuni
Żieda tal-enzimi tal-fwied	Komuni
Iperbilirubinemija	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Emorragija mill-ġilda	Mhux komuni
Alopeċja	Komuni
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Emartrozi	Mhux magħruf

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Emorraġija ġenitouroloġika, li tinkludi ematurja	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni	Mhux magħruf
Emorraġija fis-sit tal-kateter	Mhux magħruf
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Emorraġija trawmatika	Mhux komuni
Emorraġija fis-sit tal-inċiżjoni	Mhux magħruf

Reazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm

Fiz-żewġ studji ta' fażi III fl-indikazzjoni ta' trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi, total ta' 7 pazjenti (2.1%) kellhom avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri, 5 pazjenti (1.5%) kellhom avvenimenti ta' ħruġ ta' demm klinikament rilevanti iżda mhux maġġuri u 75 pazjent (22.9%) kellhom avvenimenti ta' ħruġ ta' demm minuri. Il-frekwenza tal-avvenimenti ta' ħruġ ta' demm b' mod globali kienet oġhla fil-grupp tal-akbar età (12 sa < 18-il sena: 28.6%) milli fil- grupp ta' età iżgħar (twelid sa < sentejn: 23.3%; 2 sa < 12-il sena: 16.2%). Ħruġ ta' demm maġġuri jew sever, irrispettivament mill-post fejn iseħħ, jista' jwassal għal riżultati li jikkawżaw diżabilità, ikunu ta' periklu għall-ħajja jew anki fatali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz ta' HPRa Pharmacovigilance

Websajt: www.hpra.ie

4.9 Doża eċċessiva

Doži ta' dabigatran etexilate oġhla minn dawk rakkomandati, jesponu lill-pazjent għal żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm.

F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, testijiet tal-koagulazzjoni jistgħu jgħinu biex jiġi determinat riskju ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). Test ta' dTT kwantitattiv ikkalibrat jew kejl ripetut ta' dTT jippermetti t-tbassir tal-ħin li fih ser jintlaħqu ċerti livelli ta' dabigatran (ara sezzjoni 5.1), ukoll f'każ li jkunu nbdew miżuri addizzjonali, eż. id-dijalisi.

Antikoagulazzjoni eċċessiva jista' jkollha bżonn ta' interruzzjoni tat-trattament b' dabigatran etexilate. Minħabba li dabigatran jitneħħa l-biċċa l-kbira mill-kliewi, għandha tinzamm dijurezi adegwata. Billi t-twaħħil mal-proteina huwa baxx, dabigatran jista' jkun dijalizzat; hemm esperjenza klinika limitata biex turi l-benefiċċju ta' din il-metodoloġija fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 5.2).

Immaniġġjar ta' komplikazzjonijiet ta' ħruġ ta' demm

F'każ ta' komplikazzjonijiet emorraġiċi, it-trattament b' dabigatran etexilate għandu jitwaqqaf u s-sors ta' ħruġ ta' demm għandu jkun investigat. Skont is-sitwazzjoni klinika trattament adattat ta' appoġġ, bħal emostasi kirurġika u sostituzzjoni tal-volum tad-demm, għandu jingħata fid-diskrezzjoni tat-tabib li jagħti riċetta.

Għal pazjenti adulti f' sitwazzjonijiet meta jkun meħtieġ it-treġġiġh lura malajr tal-effett kontra l-koagulazzjoni ta' dabigatran, hemm disponibbli l-medicina speċifika tat-treġġiġh lura (idarucizumab) li tantagonizza l-effett farmakodinamiku ta' dabigatran. L-effikaċja u s-sigurtà ta' idarucizumab ma ġewx determinati f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4).

Koncentrati ta' fatturi tal-koagulazzjoni (attivati jew mhux attivati) jew Fattur VIIa rikombinanti, jistgħu jiġu kkunsidrati. Hemm xi evidenza sperimentali li tappoġġja r-rwol ta' dawn il-prodotti mediċinali li jreġġgħu lura l-effett antikoagulanti ta' dabigatran, iżda *data* dwar l-utilità tagħhom f'ambjenti kliniċi kif ukoll fuq ir-riskju possibbli ta' tromboemboliżmu *rebound* hija limitata hafna. It- testijiet tal-koagulazzjoni jistgħu ma jibqgħux affidabbli wara l-għoti ta' koncentrati ta' fatturi tal-koagulazzjoni ssuġġeriti. Għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jinterpreta dawn it-testijiet. Wiehed għandu jikkunsidra wkoll l-għoti ta' koncentrati tal-plejtlits f'każijiet fejn tkun preżenti tromboċitopenija jew ikunu ntużaw prodotti mediċinali kontra l-plejtlits li jaħdmu fit-tul. It-trattamenti sintomatiċi kollha għandhom jingħataw skont il-ġudizzju tat-tabib.

Skont id-disponibilità lokali, konsultazzjoni ma' espert tal-koagulazzjoni għandha tiġi kkunsidrata f'każ ta' hrug ta' demm maġġuri.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antitrombotiċi, inibituri diretti ta' thrombin, Kodiċi ATC: B01AE07.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dabigatran etexilate hu *prodrug* ta' molekula żgħira li ma juri l-ebda attività farmakoloġika. Wara l-għoti mill-ħalq, dabigatran etexilate ikun assorbit malajr u jinbidel għal dabigatran permezz ta' idrolisi kkatalizzata minn esterase fil-plażma u fil-fwied. Dabigatran huwa inibitur potenti, kompetittiv, reversibbli u dirett ta' thrombin, u huwa l-prinċipju attiv ewlieni fil-plażma. Minħabba li thrombin (serine protease) jippermetti l-bidla ta' fibrinogen għal fibrin waqt il-kaskata tal-koagulazzjoni, l-inibizzjoni tiegħu tipprevjeni l-iżvilupp ta' trombus. Dabigatran jinibixxi thrombin ħieles, thrombin imwaħħal mal-fibrin u l-aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunata minn thrombin.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vivo* u *ex vivo* fuq l-annimali wrew effikaċja antitrombotika u attività kontra l-koagulazzjoni ta' dabigatran wara l-għoti ġol-vina u ta' dabigatran etexilate wara l-għoti orali f'mudelli varji tat-trombozi fl-annimali.

Hemm korrelazzjoni ċara bejn il-koncentrazzjoni ta' dabigatran fil-plażma u l-grad tal-effett kontra l-koagulazzjoni, ibbażat fuq studji ta' fażi II. Dabigatran itawwal il-ħin ta' thrombin (TT – *thrombin time*), ECT, u aPTT.

It-test ta' TT dilwit (dTT – *diluted thrombin time*) kwantitattiv ikkalibrat jipprovdi stima tal-koncentrazzjoni fil-plażma ta' dabigatran li tista' titqabbel mal-koncentrazzjonijiet fil-plażma mistennija ta' dabigatran. Meta l-assaġġ ta' dTT ikkalibrat jagħti riżultat tal-koncentrazzjoni ta' dabigatran fil-plażma fil-limitu jew taħt il-limitu tal-kwantifikazzjoni, għandu jiġi kkunsidrat assaġġ addizzjonali tal-koagulazzjoni bħal TT, ECT jew aPTT.

L-ECT jista' jipprovdi kejl dirett tal-attività ta' inibituri diretti ta' thrombin.

It-test tal-aPTT huwa disponibbli hafna u jipprovdi indikazzjoni approssimattiva tal-intensità tal-antikoagulazzjoni miksuba b'dabigatran. Madankollu, it-test tal-aPTT għandu sensitività limitata u mhuwiex adattat għal kwantifikazzjoni preċiża tal-effett antikoagulanti, speċjalment f'koncentrazzjonijiet għoljin ta' dabigatran fil-plażma. Għalkemm valuri għoljin ta' aPTT għandhom jiġu interpretati b'kawtela, valur għoli ta' aPTT jindika li l-pazjent hu antikoagulat.

Ġeneralment, jista' jiġi ssoponut li dan il-kejl tal-attività kontra l-koagulazzjoni jista' jirrifletti l-livelli ta' dabigatran u jista' jipprovi gwida għall-evalwazzjoni tar-riskju ta' hruġ ta' demm, i.e. li jaqbeż in-90 percentil tal-inqas livelli ta' dabigatran jew assaġġ tal-koagulazzjoni bħal aPTT imkejje fil-livell minimu (għal-limiti ta' aPTT ara sezzjoni 4.4, tabella 5) hu kkunsidrat li hu assoċjat ma' riskju miżjud ta' hruġ ta' demm.

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar (SPAF – stroke prevention in atrial fibrillation)

Il-medja ġeometrika fi stat fiss tal-konċentrazzjoni massima ta' dabigatran fil-plażma, imkejla madwar sagħtejn wara doża ta' 150 mg dabigatran etexilate mogħtija darbtejn kuljum, kienet ta' 175 ng/mL, b'medda ta' 117-275 ng/mL (medda ta' 25-75 percentil). Il-medja ġeometrika tal-konċentrazzjoni minima ta' dabigatran, imkejla fil-livell minimu filgħodu, fit-tmiem tal-intervall tad-dożaġġ (i.e. 12-il siegħa wara d-doża ta' 150 mg ta' dabigatran filgħaxija), kienet bħala medja ta' 91.0 ng/mL, b'medda ta' 61.0-143 ng/mL (medda ta' 25-75 percentil).

Għal pazjenti b'NVAF ittrattati għall-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku b'150 mg ta' dabigatran etexilate darbtejn kuljum,

- id-90 percentil tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran imkejla fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel) kien ta' madwar 200 ng/mL,
- ECT fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel), oghla b'madwar 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal jirreferi għad-90 percentil osservat tat-titwil ta' ECT ta' 103 sekondi,
- proporzjon ta' aPTT akbar mid-doppju tal-limitu ta' fuq tan-normal (titwil ta' aPTT ta' madwar 80 sekonda), fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel) jirrifletti id-90 percentil tal-osservazzjonijiet.

Trattament ta' DVT u PE u l-prevenzjoni ta' DVT u PE rikorrenti fl-adulti (DVT/PE – deep vein thrombosis/pulmonary embolism)

F'pazjenti ttrattati għal DVT u PE b'150 mg ta' dabigatran etexilate darbtejn kuljum, il-medja ġeometrika tal-konċentrazzjoni minima ta' dabigatran, imkejla fi żmien 10–16-il siegħa wara doża, fit-tmiem tal-intervall tad-dożaġġ (i.e. 12-il siegħa wara d-doża ta' filgħaxija ta' 150 mg dabigatran), kienet ta' 59.7 ng/mL, b'medda ta' 38.6-94.5 ng/mL (medda ta' 25-75 percentil). Għat-trattament ta' DVT u PE, b'dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum,

- id-90 percentil tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran imkejla fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel) kien ta' madwar 146 ng/mL,
- ECT fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel), oghla b'madwar 2.3 darbiet meta mqabbel mal-linja bażi jirreferi għad-90 percentil osservat tat-titwil ta' ECT ta' 74 sekonda,
- id-90 percentil ta' aPTT fil-livell minimu (10-16-il siegħa wara d-doża ta' qabel) kien ta' 62 sekonda, li huwa 1.8 darbiet meta mqabbel mal-linja bażi.

F'pazjenti ttrattati għall-prevenzjoni ta' rikorrenza ta' DVT u PE b'150 mg ta' dabigatran etexilate darbtejn kuljum, mhux disponibbli data farmakokinetika.

Effikaċja klinika u sigurtà

Origini etnika

Ma ġew osservati l-ebda differenzi etniċi klinikament rilevanti fost pazjenti Kawkasi, Afrikani-Amerikani, Ispaniċi, Gappuniżi jew Ċiniżi.

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar

L-evidenza klinika dwar l-effikaċja ta' dabigatran etexilate hija miksuba mill-istudju RE-LY (*Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy* [Evalwazzjoni Randomised ta' terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demem fit-tul]), studju b'aktar minn ċentru wieħed, multinazzjonali, bi grupp parallel, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ta' żewġ doži *blinded* ta' dabigatran etexilate (110 mg u 150 mg darbtejn kuljum) imqabbla ma' warfarin *open-label* f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali f'riskju moderat sa għoli ta' puplesija u emboliżmu sistemiku. L-oġġettiv primarju f'dan l-istudju kien biex jiġi determinat jekk dabigatran etexilate kienx inferjuri għal warfarin biex inaqqas l-okkorrenza tal-punt aħhari kompost ta' puplesija u emboliżmu sistemiku. Is-superjorità statistika ġiet analizzata wkoll.

Fl-istudju RE-LY, total ta' 18,113-il pazjent intgħażlu b'mod każwali, b'età medja ta' 71.5 snin u punteġġ CHADS₂ medju ta' 2.1. Il-popolazzjoni ta' pazjenti kienet ta' 64 % irġiel, 70 % Kawkasi u 16 % Asjatiċi. Għall-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal warfarin, il-medja tal-perċentwali ta' hin fil-medda terapewtika (TTR – *time in therapeutic range*) (INR 2-3) kienet ta' 64.4 % (medjan ta' TTR ta' 67 %).

L-istudju RE-LY wera li dabigatran etexilate, b'doża ta' 110 mg darbtejn kuljum, mhux inferjuri għal warfarin fil-prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'individwi b'fibrillazzjoni atrijali, b'riskju mnaqqas ta' ICH, hruġ ta' demm totali u hruġ ta' demm maġġuri. Id-doża ta' 150 mg darbtejn kuljum tnaqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' puplesija iskemika u emorraġika, mewt vaskulari, ICH u hruġ ta' demm totali meta mqabbla ma' warfarin. Ir-rati ta' hruġ ta' demm maġġuri b'din id-doża kienu komparabbli ma' warfarin. Ir-rati ta' infart mijokardijaku żdiedu bi ftit b'dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum u 150 mg darbtejn kuljum meta mqabbla ma' warfarin (proporzjon ta' periklu 1.29; p=0.0929 u proporzjon ta' periklu 1.27; p=0.1240, rispettivament). B'monitoraġġ imtejjeb tal- INR il-benefiċċji osservati ta' dabigatran etexilate meta mqabbla ma' warfarin jonqsu.

Tabelli 17-19 juru dettalji tar-riżultati ewlenin fil-popolazzjoni totali:

Tabella 17: Analizi tal-ewwel okkorrenza ta' puplesija jew emboliżmu sistemiku (punt aħhari primarju) matul il-perjodu tal-istudju f'RE-LY

	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin
Persuni magħżula b'mod każwali	6,015	6,076	6,022
Puplesija u/jew emboliżmu sistemiku			
Incidenzi (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Proporzjon ta' periklu fuq warfarin (CI ta' 95 %)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
superjorità ta' valur p	p=0.2721	p=0.0001	

% jirreferi għar-rata ta' każijiet annwali

Tabella 18: Analizi tal-ewwel okkorrenza ta' puplesiji iskemici jew emorraġici matul il-perjodu tal-istudju f'RE-LY

	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin
--	--	--	-----------------

Persuni magħżula b'mod każwali	6,015	6,076	6,022
Puplesija			
Inċidenzi (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
Valur p	0.3553	0.0001	
Emboliżmu sistemiku			
Inċidenzi (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
Valur p	0.3099	0.1582	
Puplesija iskemika			
Inċidenzi (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
Valur p	0.3138	0.0351	
Puplesija emorragika			
Inċidenzi (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
Valur p	0.0001	<0.0001	

% jirreferi għar-rata ta' każijiet annwali

Tabella 19: Analizi tal-kawżi kollha u sopravivenza kardjovaskulari matul il-perjodu tal-istudju f'RE-LY

	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin
Persuni magħżula b'mod każwali	6,015	6,076	6,022
Mortalità mill-kawżi kollha			
Inċidenzi (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
Valur p	0.1308	0.0517	
Mortalità vaskulari			
Inċidenzi (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Proporzjon ta' periklu vs. warfarin (CI ta' 95 %)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
Valur p	0.2081	0.0430	

% jirreferi għar-rata ta' każijiet annwali

Tabelli 20-21 juru r-riżultati tal-punt aħhari primarju tal-effikaċja u s-sigurtà f' sottopopolazzjonijiet rilevanti:

Għall-punt aħhari primarju, puplesija u emboliżmu sistemiku, l-ebda sottogrupp (i.e., età, piż, sess, funzjoni tal-kliewi, etniċità, eċċ.) ma ġie identifikat bi proporzjon ta' riskju differenti meta mqabbel ma' warfarin.

Tabella 20: Proporzjon ta' Periklu u CI ta' 95 % għal puplesija/emboliżmu sistemiku skont is- sottogruppi

Punt aħhari	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum vs. warfarin	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum vs. warfarin
Età (snin)		
< 65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65 ≤ u < 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 ≤ u < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ u < 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)

Għall-punt aħhari primarju tas-sigurtà ta' hruġ ta' demm maġġuri kien hemm interazzjoni tal-effett tat- trattament u l-età. Ir-riskju relattiv ta' hruġ ta' demm b' dabigatran meta mqabbel ma warfarin, żdied mal-età. Ir-riskju relattiv kien l-ogħla f' pazjenti li kellhom ≥ 75 sena. L-użu fl-istess hin tas-sustanzi kontra l-plejtlits ASA jew clopidogrel bejn wiehded u ieħor jirdoppja r-rati ta' MBE kemm b' dabigatran etexilate kif ukoll b' warfarin. Ma kien hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti tal-effetti tat-trattament bis-sottogruppi tal-funzjoni tal-kliewi u l-punteġġ CHADS₂.

Tabella 21: Proporzjon ta' Periklu u CI ta' 95 % għal hruġ ta' demm maġġuri skont is- sottogruppi

Punt aħhari	Dabigatran etexilate 110 mg darbtejn kuljum vs. warfarin	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum vs. warfarin
Età (snin)		
< 65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
65 ≤ u < 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 ≤ u < 50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
50 ≤ u < 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)
Użu ta' ASA	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Użu ta' Clopidogrel	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

RELY-ABLE (Estensjoni multiċentrika fit-tul tat-trattament b' dabigatran f' pazjenti b' fibrillazzjoni atrijali li lestew l-istudju RE-LY)

L-istudju ta' estensjoni ta' RE-LY (RELY-ABLE) ipprova informazzjoni addizzjonali dwar is-sigurtà għal koorti ta' pazjenti li komplew bl-istess doża ta' dabigatran etexilate kif assenjat fl-istudju RE-LY. Il-pazjenti kienu eliġibbli għall-istudju RELY-ABLE jekk huma ma kinux waqfu jiehdu l-medicina tal-istudju b' mod permanenti meta kellhom il-vista finali tagħhom tal-istudju RE-LY. Il-pazjenti rreġistrati komplew jirċievu l-istess doża *double-blind* ta' dabigatran etexilate

allokata b' mod każwali f' RE-LY, għal perjodu sa 43 xahar ta' segwitu wara RE-LY (il-medja totali ta' segwitu RE-LY + RELY-ABLE, 4.5 snin). Kien hemm 5,897 pazjent irregistrati, li jirrappreżentaw 49% tal-pazjenti oriġinarjament assenjati b' mod każwali biex jirċievu dabigatran etexilate f' RE-LY u 86% tal-pazjenti eliġibbli għal RELY-ABLE.

Matul is-sentejn u nofs addizzjonali ta' trattament f' RELY-ABLE, b' esponiment massimu ta' aktar minn 6 snin (esponiment totali f' RELY + RELY-ABLE), il-profil tas-sigurtà fit-tul ta' dabigatran etexilate gie kkonfermat għaż-żewġ dożi tat-test ta' 110 mg b.i.d. u 150 mg b.i.d. Ma ġew osservati l- ebda sejbiet godda tas-sigurtà.

Ir-rati tar-riżultati tal-avvenimenti, li jinkludu hrug ta' demm maġġuri u avvenimenti oħrajn ta' hrug ta' demm, kienu konsistenti ma' dawk osservati f' RE-LY.

Data minn studji mhux ta' intervent

Studju mhux ta' intervent (GLORIA-AF), għabar b' mod prospettiv (fit-tieni fażi tiegħu) *data* dwar is- sigurtà u l-effikaċja f' pazjenti b' NVAF li kien għadu kif ġew dijanjostikati fuq dabigatran etexilate f' ambjent reali. L-istudju kien jinkludi 4,859 pazjent fuq dabigatran etexilate (55% ittrattati b' 150 mg bid, 43% ittrattati b' 110 mg bid, 2% ittrattati b' 75 mg bid). Il-pazjenti ġew segwiti għal sentejn. Il- punteġġi CHADS₂ u HAS-BLED medji kienu ta' 1.9 u 1.2, rispettivament. Iz-żmien medju ta' segwitu fuq terapija kien ta' 18.3 xhur. Fsada maġġuri seħhet f' 0.97 għal kull 100 sena ta' pazjent. Fsada li kienet ta' periklu għall-ħajja kienet irrappurtata f' 0.46 għal kull 100 sena ta' pazjent, emorragija fil- kranju f' 0.17 għal kull 100 sena ta' pazjent u fsada gastrointestinali f' 0.60 għal kull 100 sena ta' pazjent. Il-puplesija seħhet f' 0.65 għal kull 100 sena ta' pazjent.

Barra dan, fi studju mhux ta' intervent [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] f' aktar minn 134,000 pazjent anzjan b' NVAF fl-Istati Uniti (li jikkontribwixxu aktar minn 37,500 sena ta' pazjent ta' żmien ta' segwitu fuq it-terapija) dabigatran etexilate (84% tal-pazjenti ttrattati b' 150 mg bid, 16% tal-pazjenti ttrattati b' 75 mg bid) kien assoċjat ma' riskju mnaqqas ta' puplesija iskemika (proporzjon ta' periklu 0.80, intervall ta' kunfidenza [CI – confidence interval] ta' 95% 0.67 – 0.96), emorragija fil-kranju (proporzjon ta' periklu 0.34, CI 0.26 – 0.46), u mortalità (proporzjon ta' periklu 0.86, CI 0.77 – 0.96) u riskju akbar ta' fsada gastrointestinali (proporzjon ta' periklu 1.28, CI 1.14 – 1.44) meta mqabbel ma' warfarin. Ma nstabet l-ebda differenza għal fsada maġġuri (proporzjon ta' periklu 0.97, CI 0.88-1.07).

Dawn l-osservazzjonijiet f' ambjenti reali huma konsistenti mal-profil tas-sigurtà u l-effikaċja stabbilit għal dabigatran etexilate fl-istudju RE-LY f' din l-indikazzjoni.

Pazjenti li jkollhom asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali

Twettaq studju esploratorju prospettiv, *open label* u multiċentriku li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali b' evalwazzjoni blinded tal-punt aħhari aġġudikat ċentralment (RE-CIRCUIT) f' 704 pazjenti li kienu fuq trattament stabbli b' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmm. L-istudju qabbel dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum mingħajr interuzzjoni ma' warfarin mingħajr interuzzjoni b' INR aġġustat fl-asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali parossimali jew persistenti. Mis-704 pazjenti rregistrati, 317 kellhom asportazzjoni għal fibrillazzjoni atrijali waqt li kienu fuq dabigatran mingħajr interuzzjoni u 318 kellhom asportazzjoni għal fibrillazzjoni atrijali waqt li kienu fuq warfarin mingħajr interuzzjoni. Il-pazjenti kollha kellhom Ekokardjografija Transesofagali (TEE – *Trans-oesophageal Echocardiography*) qabel l-asportazzjoni tal-kateter. Ir-riżultat primarju (hrug ta' demm maġġuri aġġudikat skont il-kriterji ISTH) seħh f' 5 (1.6%) pazjenti fil-grupp ta' dabigatran etexilate u fi 22 (6.9%) pazjent fil-grupp ta' warfarin (differenza fir-riskju –5.3%; CI ta' 95% –8.4, –2.2; P=0.0009). Ma kien hemm l-ebda avveniment (kompost) ta' puplesija/embolizmu sistemiku/TIA fil-grupp tal-istudju b' dabigatran etexilate, u avveniment wiehed (TIA) fil-grupp tal-istudju b' warfarin minn meta twettqet l-asportazzjoni u sa 8 ġimgħat wara l-asportazzjoni. Dan l-istudju esploratorju wera li dabigatran etexilate kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fir-rata ta' MBE mqabbel ma' warfarin aġġustat għall-INR fl-ambjent tal-asportazzjoni.

Pazjenti li għaddew minn intervent koronarju perkutanju (PCI – Percutaneous coronary intervention) bi stent

Studju prospettiv, randomised, open-label, b'punt aħhari blinded (PROBE – *prospective, randomised, open-label, blinded endpoint*) (Fażi IIIb) biex jevalwa terapija doppja b'dabigatran etexilate (110 mg jew 150 mg bid) flimkien ma' clopidogrel jew ticagrelor (antagonist ta' P2Y12) kontra terapija tripla b'warfarin (aġġustat għal INR 2.0 – 3.0) flimkien ma' clopidogrel jew ticagrelor u ASA twestaq fuq 2,725 pazjent b'fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari li għaddew minn PCI bi stent (RE-DUAL PCI). Il-pazjenti kienu randomised għal terapija doppja b'dabigatran etexilate 110 mg bid, terapija doppja b'dabigatran etexilate 150 mg bid jew terapija tripla b'warfarin. Pazjenti anzjani barra mill-Istati Uniti (età ta' ≥ 80 sena għall-pajjiżi kollha, età ta' ≥ 70 sena għall-Ġappun) ġew assenjati b'mod każwali għall-grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 110 mg jew għall-grupp ta' terapija tripla b'warfarin. Il-punt aħhari primarju kien punt aħhari kombinat ta' fsada maġġuri bbażata fuq id- definizzjoni ta' ISTH jew avveniment ta' fsada mhux maġġuri klinikament rilevanti.

L-inċidenza tal-punt aħhari primarju kienet ta' 15.4 % (151 pazjent) fil-grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 110 mg meta mqabbla ma' 26.9 % (264 pazjent) fil-grupp ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.52; CI ta' 95% 0.42, 0.63; $P < 0.0001$ għal nuqqas ta' inferjorità u $P < 0.0001$ għal superjorità) u 20.2% (154 pazjent) fil-grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 150 mg meta mqabbel ma' 25.7% (196 pazjent) fil-grupp korrispondenti ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.72; CI ta' 95% 0.58, 0.88; $P < 0.0001$ għal nuqqas ta' inferjorità u $P = 0.002$ għal superjorità). Bħala parti mill- analiżi deskrittiva, avvenimenti maġġuri ta' fsada ta' TIMI (Trombolisi f' Infart Mijokardijaku [*Trombolysis In Myocardial Infarction*]) kienu aktar baxxi fiż-żewġ gruppi ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate milli fil-grupp ta' terapija tripla b'warfarin: 14-il avveniment (1.4%) fil-grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 110 mg meta mqabbel ma' 37 avveniment (3.8%) fil-grupp ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.37; CI ta' 95 % 0.20, 0.68; $P = 0.002$) u 16-il avveniment (2.1%) fil- grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 150 mg meta mqabbel ma' 30 avveniment (3.9 %) fil- grupp korrispondenti ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.51; CI ta' 95% 0.28, 0.93; $P = 0.03$). Iż-żewġ gruppi ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate kellhom rati aktar baxxi ta' emorraġija fil-kranju mill- grupp korrispondenti ta' terapija tripla b'warfarin: 3 avvenimenti (0.3 %) fil-grupp ta' terapija doppja b'110 mg dabigatran etexilate meta mqabbel ma' 10 avvenimenti (1.0 %) fil-grupp ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.30; CI ta' 95 % 0.08, 1.07; $P = 0.06$) u avveniment wiehed (0.1 %) fil-grupp ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate 150 mg meta mqabbel ma' 8 avvenimenti (1.0 %) fil-grupp korrispondenti ta' terapija tripla b'warfarin (HR 0.12; CI ta' 95 % 0.02, 0.98; $P = 0.047$). L-inċidenza tal-punt aħhari kompost tal-effikaċja ta' mewt, avvenimenti tromboemboliċi (infart mijokardijaku, puplesija jew emboliżmu sistemiku) jew vaskularizzazzjoni mhux ippjanata mill-ġdid fiż-żewġ gruppi ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate ma kinitx inferjuri għall-grupp ta' terapija tripla b'warfarin (13.7% kontra 13.4% rispettivament; HR 1.04; CI ta' 95 %: 0.84, 1.29; $P = 0.0047$ għal nuqqas ta' inferjorità). Ma kienx hemm differenzi statistiċi fil-komponenti individwali tal-punti finali tal- effikaċja bejn iż-żewġ gruppi ta' terapija doppja b'dabigatran etexilate u terapija tripla b'warfarin.

Dan l-istudju wera li terapija doppja, b'dabigatran etexilate u antagonist ta' P2Y12, naqqset b'mod sinifikanti r-riskju ta' fsada kontra terapija tripla b'warfarin, b'nuqqas ta' inferjorità għall-kompost ta' avvenimenti tromboemboliċi f'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali li għaddew minn PCI bi stent.

Trattament ta' DVT u PE fl-adulti (trattament għal DVT/PE)

L-effikaċja u s-sigurtà ġew investigati f'żewġ studji replikati, b'aktar minn ċentru wiehed, double blind, bi grupp parallel, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, RE-COVER u RE-COVER II. Dawn l-istudji qabblu dabigatran etexilate (150 mg darbtejn kuljum) ma' warfarin (mira ta' INR ta' 2.0-3.0) f'pazjenti b'DVT u/jew PE akuti. L-oġġettiv primarju ta' dawn l-istudji kien biex jiġi determinat nuqqas ta' inferjorità ta' dabigatran etexilate għal warfarin fit-tnaqqis tal-okkorrenza tal-punt aħhari primarju li kien il-kompost ta' DVT u/jew PE sintomatiċi rikorrenti u mwiet relatati fil-perjodu ta' trattament ta' 6 xhur.

Fl-istudji miġbura f'daqqa RE-COVER u RE-COVER II, total ta' 5,153 pazjent intgħażlu b'mod każwali u 5,107 ġew ittrattati.

It-tul ta' żmien tat-trattament b'doża fissa ta' dabigatran kien ta' 174.0 jum mingħajr monitoraġġ tal-koagulazzjoni. Għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal warfarin, iż-żmien medjan fil-medda terapewtika (INR 2.0 sa 3.0) kien ta' 60.6 %.

L-istudji wrew li trattament b'dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum ma kienx inferjuri għal trattament b'warfarin (margini ta' nuqqas ta' inferjorità għal RE-COVER u RE-COVER II: 3.6 għad-differenza fir-riskju u 2.75 għall-proporzjon ta' periklu).

Tabella 22: Analizi tal-punti aħharin primarji u sekondarji tal-effikaċja (VTE hu kompost ta' DVT u/jew PE) sat-tmiem tal-perjodu ta' wara t-trattament għall-istudji miġbura f'daqqa RE-COVER u RE-COVER II

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin
Pazjenti ttrattati	2,553	2,554
VTE sintomatika rikorrenti u mewt relatat ma' VTE	68 (2.7 %)	62 (2.4 %)
Proporzjon ta' periklu kontra warfarin (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %)	1.09 (0.77, 1.54)	
Punti aħharin sekondarji tal-effikaċja		
VTE sintomatika rikorrenti u mwiet mill-kawzi kollha	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	3.52, 5.13	3.34, 4.91
DVT sintomatika	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	1.29, 2.35	1.09, 2.08
PE sintomatika	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.70, 1.54	0.67, 1.49
Imwiet marbuta ma' VTE	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Imwiet mill-kawzi kollha	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	1.49, 2.62	1.52, 2.66

Prevenzjoni ta' DVT rikorrenti u PE fl-adulti (prevenzjoni ta' DVT/PE)

Żewġ studji *double-blind* li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, bi grupp parallel, twettqu f'pazjenti li kienu ttrattati fil-passat b'terapija kontra l-koagulazzjoni. RE-MEDY, studju kkontrollat b'warfarin, irreġistra pazjenti li kienu diġà ttrattati għal 3 sa 12-il xahar bil-htieġa ta' trattament addizzjonali kontra l-koagulazzjoni, u RE-SONATE, studju kkontrollat bi placebo irreġistra pazjenti diġà ttrattati għal 6 sa 18-il xahar b'inibituri tal-Vitamina K.

L-oġġettiv tal-istudju RE-MEDY kien li jqabbel is-sigurtà u l-effikaċja ta' dabigatran etexilate orali (150 mg darbtejn kuljum) ma' warfarin (mira ta' INR ta' 2.0-3.0) għat-trattament fit-tul u l-prevenzjoni ta' DVT u/jew PE rikorrenti u sintomatika. Total ta' 2,866 pazjent intgħażlu b'mod każwali u 2,856 pazjenti ġew ittrattati. It-tul ta' żmien tat-trattament b'dabigatran etexilate varja minn 6 sa 36 xahar (medjan ta' 534.0 jum). Għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal warfarin, iż-żmien medjan fil-medda terapewtika (INR 2.0-3.0) kien ta' 64.9 %.

RE-MEDY wera li trattament b'dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum ma kienx inferjuri għal warfarin (margini ta' nuqqas ta' inferjorità: 2.85 għall-proporzjon ta' periklu u 2.8 għad-differenza fir-riskju).

Tabella 23: Analizi tal-punti aħharin primarji u sekondarji tal-effikaċja (VTE hu kompost ta' DVT u/jew PE) sat-tmiem tal-perjodu ta' wara t-trattament għall-istudju RE-MEDY

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Warfarin
Pazjenti ttrattati	1,430	1,426
VTE sintomatika rikorrenti u mewt relatata ma' VTE	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Proporzjon ta' periklu kontra warfarin (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %)	1.44 (0.78, 2.64)	
margini ta' nuqqas ta' inferjorità	2.85	
Pazjenti b'avveniment wara 18-il xahar	22	17
Riskju kumulattiv wara 18-il xahar (%)	1.7	1.4
Differenza fir-riskju kontra warfarin (%)	0.4	
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %		
margini ta' nuqqas ta' inferjorità	2.8	
Punti aħharin sekondarji tal-effikaċja		
VTE sintomatika rikorrenti u mwiet mill-kawzi kollha	42 (2.9 %)	36 (2.5 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	2.12, 3.95	1.77, 3.48
DVT sintomatika	17 (1.2 %)	13 (0.9 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.69, 1.90	0.49, 1.55
PE sintomatika	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Imwiet marbuta ma' VTE	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Imwiet mill-kawzi kollha	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.69, 1.90	0.80, 2.07

L-għan tal-istudju RE-SONATE kien li tiġi evalwata s-superjorità ta' dabigatran etexilate kontra placebo għall-prevenzjoni ta' DVT u/jew PE rikorrenti sintomatiċi f'pazjenti li kienu diġà temmew 6 sa 18-il xahar ta' trattament b'VKAs. It-terapija intenzjonata kienet 6 xhur ta' dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum mingħajr il-htieġa ta' monitoraġġ.

RE-SONATE wera li dabigatran etexilate kien superjuri għal placebo għall-prevenzjoni ta' avvenimenti ta' DVT/PE rikorrenti sintomatiċi li jinkludu imwiet mhux spjegati, bi tnaqqis fir-riskju minn 5.6 % għal 0.4 % (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 92 % ibbażat fuq il-proporzjon ta' periklu) matul il-perjodu ta' trattament ($p < 0.0001$). L-analizi sekondarji kollha u dawk tas-sensittività tal-punt aħhari primarju u l-punti aħharin sekondarji kollha wrew superjorità ta'

dabigatran etexilate fuq il-plaċebo.

L-istudju kien jinkludi segwitu ta' osservazzjoni għal 12-il xahar wara t-tmiem tat-trattament. Wara t-twaqqif tal-mediċina tal-istudju, l-effett inżamm sat-tmiem tas-segwitu, u dan jindika li l-effett tat-trattament inizjali ta' dabigatran etexilate kien sostnut. L-ebda effett rebound ma ġie osservat. Fit-tmiem tas-segwitu, avvenimenti ta' VTE f'pazjenti ttrattati b'dabigatran etexilate kienu ta' 6.9 % kontra 10.7 % fost il-grupp tal-plaċebo (proporzjon ta' periklu 0.61 (CI ta' 95 % 0.42, 0.88), p=0.0082).

Tabella 24: Analizi tal-punti aħharin primarji u sekondarji tal-effikaċja (VTE hu kompost ta' DVT u/jew PE) sat-tmiem tal-perjodu ta' wara t-trattament għall-istudju RESONATE

	Dabigatran etexilate 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo
Pazjenti ttrattati	681	662
VTE sintomatika rikorrenti u mwiet relatati	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Proporzjon ta' Periklu kontra plaċebo (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %)	0.08 (0.02, 0.25)	
Valur p għas-superjorità	<0.0001	
Punti aħharin sekondarji tal-effikaċja		
VTE sintomatika rikorrenti u mwiet mill-kawzi kollha	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.09, 1.28	3.97, 7.62
DVT sintomatika	2 (0.3 %)	23 (3.5 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.04, 1.06	2.21, 5.17
PE sintomatika	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.00, 0.82	1.16, 3.52
Imwiet marbuta ma' VTE	0 (0)	0 (0)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Imwiet mhux spjegati	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Imwiet mill-kawzi kollha	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	0.00, 0.54	0.04, 1.09

Studji kliniċi għall-prevenzjoni ta' tromboemboliżmu f'pazjenti b'valvs prostetiċi tal-qalb

Studju ta' fażi II eżamina dabigatran etexilate u warfarin f'total ta' 252 pazjent b'operazzjoni reċenti ta' tibdil ta' valv mekkaniku (i.e. matul ir-rikoveru kurrenti fl-isptar) u f'pazjenti li rċievew tibdil ta' valv mekkaniku tal-qalb aktar minn tliet xhur ilu. Aktar avvenimenti tromboemboliċi (il-

biċċa l-kbira puplesiji u trombożi sintomatika/asintomatika tal-valv prostetiku) u aktar avvenimenti ta' ħruġ ta' demm ġew osservati b'dabigatran etexilate milli b'warfarin. F'pazjenti li kien għadu kif kellhom operazzjoni, ħruġ ta' demm maġġuri fil-biċċa l-kbira tiegħu deher bħala effużjonijiet perikardjali emorraġiċi, speċifikament f'pazjenti li bdew dabigatran etexilate kmieni (i.e. f'Jum 3) wara operazzjoni ta' tibdil ta' valv tal-qalb (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti adulti b'NVAF b'fattur ta' riskju wiehed jew aktar

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi dabigatran etexilate f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' puplesija u emboliżmu sistemiku f'pazjenti b'NVAF (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Trattament ta' VTE u prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi

L-istudju DIVERSITY twestaq biex juri l-effikaċja u s-sigurtà ta' dabigatran etexilate meta mqabbel ma' standard ta' kura (SOC – *standard of care*) għat-trattament ta' VTE f'pazjenti pedjatriċi b'età mit- twelid sa inqas minn 18-il sena. L-istudju kien iddisinjat bħala studju *open-label, randomised*, bi grupp parallel, ta' nuqqas ta' inferjorità. Il-pazjenti rreġistrati ġew *randomised* skont skema ta' 2:1 għal formulazzjoni xierqa għall-età (kapsuli, granijiet miksija jew soluzzjoni orali) ta' dabigatran etexilate (dożi aġġustati għall-età u l-piż) jew għal SOC li kien jikkonsisti minn eparini b'piż molekulari baxx (LMWH – *low molecular weight heparins*) jew antagonisti tal-vitamina K (VKA – *vitamin K antagonists*) jew fondaparinux (pazjent wiehed ta' 12-il sena). Il-punt aħħari primarju kien punt aħħari kompost minn pazjenti b'riżoluzzjoni kompluta tat-trombus, ħelsien minn VTE rikorrenti, u ħelsien minn mortalità relatata ma' VTE. Il-kriterji ta' esklużjoni kienu jinkludu meningite attiva, enċefalite u axxess fil-kranju.

B'kollox, ġew *randomised* 267 pazjent. Minn dawn, 176 pazjent kienu ttrattati b'dabigatran etexilate u 90 pazjent skont SOC (pazjent wiehed *randomised* ma kienx ittrattat). 168 pazjent kellhom età minn 12 sa inqas minn 18-il sena, 64 pazjent minn sentejn sa inqas minn 12-il sena, u 35 pazjent kienu iżgħar minn sentejn.

Mill-267 pazjent *randomised*, 81 pazjent (45.8 %) fil-grupp ta' dabigatran etexilate u 38 pazjent (42.2 %) fil-grupp ta' SOC issodisfaw il-kriterji għall-punt aħħari primarju kompost (riżoluzzjoni kompluta tat-trombus, ħelsien minn VTE rikorrenti, ħelsien minn VTE relatata ma' mortalità). Id-differenza fir-rata korrispondenti wriet nuqqas ta' inferjorità ta' dabigatran etexilate meta mqabbel ma' SOC. Riżultati konsistenti ġeneralment kienu osservati wkoll matul is-sottogruppi: ma kien hemm l-ebda differenzi sinifikanti fl-effett tat-trattament għas-sottogruppi skont l-età, is-sess, ir-regjun u l-preżenza ta' ċerti fatturi ta' riskju. Għat-tliet klassijiet ta' età differenti, il-proporzjonijiet ta' pazjenti li laħqu l-punt aħħari primarju tal-effikaċja fil-gruppi ta' dabigatran etexilate u ta' SOC, rispettivament, kienu 13/22 (59.1 %) u 7/13 (53.8 %) għal pazjenti ta' età mit-twelid sa < sentejn, 21/43 (48.8 %) u 12/21 (57.1 %) għal pazjenti ta' età minn sentejn sa < 12-il sena, u 47/112 (42.0 %) u 19/56 (33.9 %) għal pazjenti ta' età minn 12 sa < 18-il sena.

Ħruġ ta' demm maġġuri aġġudikat kien irrappurtat għal 4 pazjenti (2.3 %) fil-grupp ta' dabigatran etexilate u għal 2 pazjenti (2.2 %) fil-grupp ta' SOC. Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fiż-żmien għall-ewwel avvenimenti ta' ħruġ ta' demm maġġuri. Tmienja u tletin pazjent (21.6%) fil-grupp ta' dabigatran etexilate u 22 pazjent (24.4 %) fil-grupp ta' SOC kellhom xi avveniment ta' ħruġ ta' demm aġġudikat, il-biċċa l-kbira tagħhom ikkategorizzati bħala minuri. Il-punt aħħari kkombinat ta' avveniment ta' ħruġ ta' demm maġġuri (MBE – *major bleeding event*) aġġudikat jew ħruġ ta' demm klinikament rilevanti mhux maġġuri (CRNM – *clinically relevant non-major*) (fuq trattament) kien irrappurtat għal 6 (3.4 %) pazjenti fil-grupp ta' dabigatran etexilate u għal 3 pazjenti (3.3 %) fil-grupp ta' SOC.

Twettaq studju ta' fażi III (1160.108), *open label*, b'koorti prospettiv tas-sigurtà bi grupp wiehed, b'aktar minn ċentru wiehed, biex jevalwa s-sigurtà ta' dabigatran etexilate għall-prevenzjoni ta' VTE rikorrenti f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa inqas minn 18-il sena. Pazjenti li kellhom bżonn aktar antikoagulazzjoni minhabba l-preżenza ta' fattur ta' riskju kliniku wara li temmew it-trattament inizjali għal VTE kkonfermat (għal mill-inqas 3 xhur) jew wara li temmew l-istudju DIVERSITY thallew jiġu inkluzi fl-istudju. Pazjenti eliġibbli rċevew dożi aġġustati għall-età u l-piż ta' formulazzjoni xierqa għall-età (kapsuli, granijiet miksija jew soluzzjoni orali) ta' dabigatran etexilate sakemm il-fattur ta' riskju kliniku għadda, jew sa massimu ta' 12-il xahar. Il-punti aħħar primarji tal-istudju kienu jinkludu l-okkorrenza mill-ġdid ta' VTE, avvenimenti ta' hruġ ta' demm maġġuri u minuri u l-mortalità (b'mod globali u relatata ma' avvenimenti trombotiċi jew tromboemboliċi) wara 6 xhur u 12-il xahar. Avvenimenti ta' riżultat ġew aġġudikati minn kumitat ta' aġġudikazzjoni indipendenti *blinded*.

B'kollox, 214-il pazjent daħlu fl-istudju; fosthom 162 pazjent fi klassi ta' età 1 (minn 12 sa inqas minn 18-il sena), 43 pazjent fi klassi ta' età 2 (minn sentejn sa inqas minn 12-il sena) u 9 pazjenti fi klassi ta' età 3 (mit-twelid sa inqas minn sentejn). Matul il-perjodu tat-trattament, 3 pazjenti (1.4%) kellhom VTE rikorrenti ikkonfermat mill-aġġudikazzjoni fl-ewwel 12-il xahar wara l-bidu tat-trattament. Avvenimenti ta' hruġ ta' demm ikkonfermati mill-aġġudikazzjoni matul il-perjodu tat-trattament kienu rrapportati għal 48 pazjent (22.5%) fl-ewwel 12-il xahar. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' hruġ ta' demm kienu minuri. Fi 3 pazjenti (1.4%), avveniment ta' hruġ ta' demm maġġuri kkonfermat mill-aġġudikazzjoni seħħ fl-ewwel 12-il xahar. Għal 3 pazjenti (1.4%), hruġ ta' demm CRNM ikkonfermat mill-aġġudikazzjoni kien irrappurtat fl-ewwel 12-il xahar. Ma seħħet l-ebda mewta waqt it-trattament. Matul il-perjodu tat-trattament, 3 pazjenti (1.4%) żviluppaw is-sindrome ta' wara avveniment trombotiku (PTS – *post-thrombotic syndrome*) jew kellhom aggravar ta' PTS fl-ewwel 12-il xahar.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għoti mill-ħalq, dabigatran etexilate jinbidel malajr u kompletament għal dabigatran, li hu s-sura attiva fil-plażma. Il-qsim tal-*prodrug* dabigatran etexilate permezz ta' idrolisi kkatalizzata minn esterase għas-sustanza attiva ewlenija dabigatran hi r-reazzjoni metabolika predominanti. Il-bijodisponibilità assoluta ta' dabigatran wara l-għoti mill-ħalq ta' dabigatran etexilate kienet ta' madwar 6.5%. Wara għoti mill-ħalq ta' dabigatran etexilate f'voluntiera f'saħħithom, il-profil farmakokinetiku ta' dabigatran fil-plażma hu kkaratterizzat minn zieda mghaġġla fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma bis- C_{max} li tinkiseb fi żmien nofs siegħa u saġhtejn wara l-għoti.

Assorbiment

Studju li evalwa l-assorbiment ta' wara l-operazzjoni ta' dabigatran etexilate, 1-3 sigħat wara l-operazzjoni, wera assorbiment relattivament bil-mod meta mqabbel ma' dak f'voluntiera f'saħħithom, u juri profil ugwali tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin, mingħajr konċentrazzjonijiet massimi għoljin fil-plażma. Il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu 6 sigħat wara l-għoti fil-perjodu ta' wara l-operazzjoni minhabba fatturi li jikkontribwixxu, bħal loppju, paresi GI, u effetti kirurġiċi indipendentement mill-formulazzjoni orali tal-prodott mediċinali. Fi studju addizzjonali intwera li assorbiment bil-mod u li jdum ma jseħħ normalment huwa preżenti biss fil-jum tal-operazzjoni. Fil-jiem ta' wara, l-assorbiment ta' dabigatran hu mghaġġel, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jintlaħqu saġhtejn wara l-għoti tal-prodott mediċinali.

L-ikel ma jaffettwax il-bijodisponibilità ta' dabigatran etexilate iżda jdewwem il-ħin sakemm jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma b'saġhtejn. Is- C_{max} u l-AUC kienu proporzjonali mad-doża.

Il-bijodisponibilità orali tista' tizdied b'75% wara doża waħda u b'37% fi stat fiss meta mqabbla mal-formulazzjoni tal-kapsula ta' referenza meta l-pellets jittieħdu mingħajr il-qoxra magħmula minn Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) tal-kapsuli. Għaldaqstant, l-integrità tal-kapsuli ta' HPMC għandha tinzamm dejjem waqt l-użu kliniku biex tiġi evitata zieda mhux intenzjonata tal-

bijodisponibilità ta' dabigatran etexilate (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Kien osservat twaħħil baxx (34-35%) indipendenti mill-koncentrazzjoni ta' dabigatran mal-proteini tal-plażma umana. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' dabigatran ta' 60-70 L qabeż il-volum tal-ilma totali tal-ġisem, li jindika distribuzzjoni moderata ta' dabigatran fit-tessut.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu u t-tneħħija ta' dabigatran kienu studjati wara doża waħda ġol-vina ta' dabigatran radjutikkettat f'individwi rġiel f'saħħithom. Wara doża ġol-vina, ir-radjuattività miksuba minn dabigatran kienet eliminata primarjament fl-awrina (85%). It-tneħħija permezz tal-ippurġar kienet responsabbli għal 6% tad-doża mogħtija. L-irkuprar tar-radjuattività totali varja minn 88-94% tad-doża mogħtija sa 168 siegħa wara l-ġhoti tad-doża.

Dabigatran hu sugġett għal konjugazzjoni li tiffirma acylglucuronides farmakoloġikament attivi. Jeżistu erba' *positional isomers*, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronide, u kull wieħed minnhom hu responsabbli għal inqas minn 10% ta' dabigatran totali fil-plażma. Traċċi ta' metaboliti oħrajn kienu osservati biss b'metodi analitiċi li kienu sensitivi ħafna. Dabigatran huwa eliminat primarjament fis- sura mhux mibdula fl-awrina, b'rata ta' madwar 100 mL/min, li tikkorrispondi għar-rata tal- filtrazzjoni glomerulari.

Eliminazzjoni

Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran urew tnaqqis bi-esponenzjali bil-medja tal-*half-life* terminali ta' 11-il siegħa f'persuni anzjani f'saħħithom. Wara doži multipli, ġiet osservata *half-life* terminali ta' madwar 12-14-il siegħa. Il-*half-life* kienet indipendenti mid-doża. Il-*half-life* titwal jekk il-funzjoni tal-kliwi tkun indebolita kif muri fit-tabella 25.

Popolazzjonijiet speċjali

Insuffiċjenza tal-kliwi

Fi studji ta' fażi I, l-espożizzjoni (AUC) ta' dabigatran wara l-ġhoti mill-ħalq ta' dabigatran etexilate hi ta' madwar 2.7 darbiet oġhla f'voluntiera adulti b'insuffiċjenza moderata tal-kliwi (CrCL bejn 30 u 50 mL/min) milli f'dawk mingħajr insuffiċjenza tal-kliwi.

F'numru żgħir ta' voluntiera adulti b'insuffiċjenza severa tal-kliwi (CrCL 10-30 mL/min), l-espożizzjoni (AUC) għal dabigatran kienet madwar 6 darbiet oġhla u l-*half-life* madwar darbtejn itwal minn dik osservata f'popolazzjoni mingħajr insuffiċjenza tal-kliwi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Tabella 25: Il-*half-life* ta' dabigatran totali f'persunif'saħħithom u persuni b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi

rata ta' filtrazzjoni glomerulari (CrCL_s) [mL/min]	gMean (gCV %; medda) <i>half-life</i> [siegħat]
≥ 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)

Barra dan, l-esponiment għal dabigatran (fl-aktar punt baxx u l-aktar punt għoli) kien evalwat fi studju farmakokinetiku prospettiv *open label* u li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti b'NVAf b'indeboliment sever tal-kliwi (definit b'ħala tneħħija tal-kreatinina [CrCl – *creatinine clearance*] ta' 15-30 mL/min) li kienu qed jirċievu dabigatran etexilate 75 mg darbtejn

kuljum. Dan il-kors wassal għall-aktar konċentrazzjoni ġeometrika medja baxxa ta' 155 ng/mL (gCV ta' 76.9 %), imkejla immedjament qabel l-għoti tad-doża li jmiss u għall-aktar konċentrazzjoni ġeometrika medja għolja ta' 202 ng/mL (gCV ta' 70.6 %) imkejla sagħtejn wara l-għoti tal-aħħar doża.

It-tnehhija ta' dabigatran permezz ta' emodijalisi giet investigata f'7 pazjenti adulti b' marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD – *end-stage renal disease*) mingħajr fibrillazzjoni atrijali. Id-dijalisi saret b' rata ta' fluss ta' *dialysate* ta' 700 mL/min, fuq erba' sigħat u b' rata ta' fluss ta' demm ta' 200 mL/min jew 350-390 mL/min. Dan irriżulta fi tnehhija ta' 50 % sa 60 % tal-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran, rispettivament. L-ammont ta' sustanza mnehhija permezz tad-dijalisi hu proporzjonali għar-rata ta' fluss ta' demm sa rata ta' fluss ta' demm ta' 300 mL/min. L-attività kontra l-koagulazzjoni tad-demm ta' dabigatran naqset mat-tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma u r-relazzjoni PK/PD ma gietx affettwata mill-proċedura.

Il-medjan ta' CrCL f' RE-LY kien ta' 68.4 mL/min. Kważi nofs (45.8 %) il-pazjenti f' RE-LY kellhom CrCL ta' > 50- < 80 mL/min. Pazjenti b' indeboliment moderat tal-kliewi (CrCL bejn 30 u 50 mL/min) kellhom bħala medja konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran qabel u wara d-doża li kienu 2.29 u 1.81 darba oghla rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliewi (CrCL ≥ 80 mL/min).

Il-medjan ta' CrCL fl-istudju RE-COVER kien ta' 100.4 mL/min. 21.7 % tal-pazjenti kellhom indeboliment ħafif tal-kliewi (CrCL > 50 - < 80 mL/min) u 4.5% tal-pazjenti kellhom indeboliment moderat tal-kliewi (CrCL bejn 30 u 50 mL/min). Pazjenti b' indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi kellhom fi stat fiss medja ta' konċentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma li kienu 1.8 darbiet u 3.6 darbiet oghla minn dawk ta' qabel id-doża meta mqabbla ma' pazjenti b' CrCL ta' > 80 mL/min, rispettivament. Valuri simili għal CrCL instabu f' RE-COVER II.

Il-medjan ta' CrCL fl-istudji RE-MEDY u RE-SONATE kien ta' 99.0 mL/min u 99.7 mL/min, rispettivament. 22.9 % u 22.5 % tal-pazjenti kellhom CrCL ta' > 50- < 80 mL/min, u 4.1% u 4.8% kellhom CrCL bejn 30 u 50 mL/min fl-istudji RE-MEDY u RE-SONATE.

Pazjenti anzjani

Studji speċifiċi ta' fażi I dwar il-farmakokinetika fuq individwi anzjani wrew żieda ta' 40 % sa 60 % fl-AUC, u ta' aktar minn 25 % fis- C_{max} meta mqabbla ma' pazjenti żgħażaġh.

L-effett skont l-età fuq l-espożizzjoni għal dabigatran gie kkonfermat fl-istudju RE-LY b' konċentrazzjoni minima li kienet madwar 31% oghla għal persuni li kellhom ≥ 75 sena u b' livell minimu li kien madwar 22 % aktar baxx għal persuni li kellhom < 65 sena meta mqabbel ma' persuni li kellhom bejn 65 u 75 sena (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda bidla fl-espożizzjoni għal dabigatran ma kienet osservata fi 12-il individwu adult b' insuffiċjenza epatika moderata (Child Pugh B) meta mqabbla mat-12-il individwu tal-kontroll (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Piż tal-gisem

Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' dabigatran kienu madwar 20% aktar baxxi f' pazjenti adulti b' piż tal-gisem ta' > 100 kg meta mqabbla ma' dawk li kienu jiżnu 50-100 kg. Il-maġġoranza (80.8 %) tal-persuni kienu fil-kategorija ta' ≥ 50 kg u < 100 kg mingħajr ma giet osservata l-ebda differenza ċara (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). *Data* klinika limitata hi disponibbli f' pazjenti adulti li jiżnu < 50 kg.

Sess

F' pazjenti b' fibrillazzjoni atrijali, bħala medja n-nisa kellhom konċentrazzjonijiet minimi u ta' wara

d- doża li kienu 30 % oġhla. Mhux mehtieg aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Origini etnika

Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament rilevanti bejn etniċità u oħra fost pazjenti Kawkasi, Afrikani-Amerikani, Ispaniċi, Ġappuniżi jew Ċiniżi fir-rigward tal-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' dabigatran.

Popolazzjoni pedjatrika

L-ġhoti orali ta' dabigatran etexilate skont l-algoritmu tad-dożaġġ definit fil-protokoll wassal għal esponiment fil-medda osservata f'adulti b'DVT/PE. Abbażi ta' analiżi miġbura f'daqqa ta' *data* farmakokinetika tal-istudji DIVERSITY u 1160.108, l-esponimenti ġeometriċi medji l-aktar baxxi osservati kienu ta' 53.9 ng/mL, 63.0 ng/mL u 99.1 ng/mL f'pazjenti pedjatriċi b'VTE ta' età minn 0 sa < sentejn, sentejn sa < 12-il sena u 12 sa < 18-il sena, rispettivament.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Studji *in vitro* dwar l-interazzjoni ma juru l-ebda inibizzjoni jew induzzjoni tal-isoenzimi prinċipali taċ-ċitokrom P450. Dan ġie ikkonfermat minn studji *in vivo* f'voluntiera f'saħħithom, li ma wrew l-ebda interazzjoni bejn dan it-trattament u s-sustanzi attivi li ġejjin: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interazzjoni tat-trasportatur ta' P-gp) u diclofenac (CYP2C9).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-effetti osservati fl-istudji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti kienu minhabba l-effett farmakodinamiku esaġerat ta' dabigatran.

Effett fuq il-fertilità tan-nisa kien osservat fis-sura ta' tnaqqis fl-impjantazzjonijiet u zieda fit-telf ta' qabel l-impjantazzjoni b'doża ta' 70 mg/kg (5 darbiet aktar mil-livell ta' espożizzjoni tal-plażma fil-pazjenti). B'doži li kienu tossiċi għall-ommijiet (minn 5 sa 10 darbiet il-livell ta' espożizzjoni tal-plażma fil-pazjenti), tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-vijabilità tal-fetu flimkien ma' zieda fil-varjazzjonijiet tal-fetu kienu osservati fil-firien u fil-fniek. Fl-istudji ta' qabel u wara t-twelid, kienet osservata zieda fil-mortalità tal-fetub'doži li kienu tossiċi għall-ommijiet (doża li tikkorrispondi għal-livell ta' espożizzjoni tal-plażma li hu 4 darbiet oġhla minn dak osservat fil-pazjenti).

Fi studju dwar it-tossiċità fil-frieħ li twettaq fuq firien Han Wistar, il-mortalità kienet assoċjata ma' avvenimenti ta' hruġ ta' demm f'esponimenti simili, li fihom kien osservat hruġ ta' demm f'annimali adulti. Kemm f'firien adulti kif ukoll fil-frieħ, il-mortalità hija kkunsidrata bħala relatata mal-attività farmakoloġika esaġerata ta' dabigatran flimkien mal-okkorrenza ta' forzi mekkaniċi waqt id-dożaġġ u l-immaniġġjar. *Data* mill-istudju dwar l-effett tossiku fil-frieħ la indikat sensitività miżjuda fit-tossiċità, u lanqas xi tossiċità speċifika għall-annimali frieħ.

Fi studji dwar it-tossikoloġija matul il-hajja li saru fuq firien u ġrieden, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal tumorigeniku ta' dabigatran sa doži massimi ta' 200 mg/kg.

Dabigatran, il-parti attiva ta' dabigatran etexilate mesilate, hu persistenti fl-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Tartaric acid
Hydroxypropylcellulose
Talc
Hypromellose

Qoxra tal-kapsula

Indigo carmine (E132)
Potassium chloride
Carrageenan
Titanium dioxide (E171)
Hypromellose

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Folja:
Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja

Folja OPA-Alu-PVC/Alu li fiha 30, 60 jew 180 kapsula iebsa.

OPA-Alu-PVC/Alu pakketti tal-folji imtaqqbin ta' doza waħda li fihom 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 jew 180 x 1 kapsuli iebsin.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Frar
2024

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL- LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR- RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott tal-kapsuli Pradaxa:

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SLaboratorios León Farma S.APANJA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jipprovdi pakkett edukattiv għal kull indikazzjoni terapewtika, li jkun intenzjonat għat-tobba kollha li huma mistennija li jagħtu riċetta għal/jużaw Dabigatran Etxilate Leon Farma. Dan il-pakkett edukattiv għandu l-iskop li jżid l-għarfien dwar ir-riskju potenzjali ta' hruġ ta' demm matul it-trattament bi Dabigatran Etxilate Leon Farma u li tipprovdi gwida dwar kif jiġi mmaniġġjat dak ir-riskju.

L-MAH irid jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-materjal edukattiv, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, mal-awtorità nazzjonali kompetenti qabel id-distribuzzjoni tal-pakkett edukattiv. Il-pakkett edukattiv irid ikun disponibbli għad-distribuzzjoni għall-indikazzjonijiet terapewtiċi kollha qabel it-tnedija fl-Istat Membru.

Il-pakkett edukattiv għat-tobba għandu jinkludi:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida Għal Min Jagħti Riċetta
- Kartun ta' Twissija għall-Pazjent

Il-Gwida Għal Min Jagħti Riċetta għandha tinkludi dawn il-messaġġi ewlenin dwar is-sigurtà:

- Dettalji ta' popolazzjonijiet li potenzjalment huma f'riskju oghla ta' ħruġ ta' demm
- Informazzjoni dwar prodotti mediċinali li huma kontraindikati jew li għandhom jintużaw b'kawtela minhabba żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm u/jew żieda fl-esponiment għal dabigatran
- Kontraindikazzjoni għal pazjenti b'valvs prostetiċi tal-qalb li jeħtieġu trattament b'sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demm
- Tabelli tad-dożagġ għall-forom ta' dożagġ differenti (għal VTE pedjatrika biss)
- Rakkomandazzjoni ta' kejl tal-funzjoni tal-kliwi
- Rakkomandazzjonijiet għal tnaqqis fid-doża f'popolazzjonijiet li qegħdin f'riskju (għal indikazzjonijiet għall-adulti biss)
- Immaniġġjar ta' sitwazzjonijiet ta' doża eċċessiva
- L-użu ta' testijiet tal-koagulazzjoni u l-interpretazzjoni tagħhom
- Li l-pazjenti kollha/persuni li jiehdu hsieb lill-pazjenti għandhom jiġu pprovduti b'Kartuna ta' twissija għall-pazjent, u li għandhom jingħataw parir dwar:
 - Sinjali jew sintomi ta' ħruġ ta' demm u meta wieħed għandu jfittex parir minn fornitur tal-kura s-saħħa.
 - L-importanza ta' konformità mat-trattament
 - Il-ħtieġa li jzommu fuqhom il-Kartuna ta' twissija għall-pazjent il-hin kollu
 - Il-ħtieġa li l-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa jiġu infumati dwar il-mediċini kollha li l-pazjent ikun qed jieħu
 - Il-ħtieġa li jgħarrfu lil Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa li qed jieħdu Dabigatran Etextilate Leon Farma jekk ikollhom bżonn ta' kwalunkwe operazzjoni jew proċedura invażiva.
- Istruzzjoni dwar kif tieħu Dabigatran Etextilate Leon Farma

L-MAH għandu jipprovidi wkoll kartuna ta' twissija għall-pazjent, li t-test tiegħu hu inkluż f'Anness III tal-EPAR u fil-pakkett mal-fuljett.

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (folji)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg, kapsuli iebsin

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg, kapsuli iebsin

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg, kapsuli iebsin

dabigatran etexilate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 75 mg ta' dabigatran etexilate (bħala mesilate).

Kull kapsula iebsa fiha 110 mg ta' dabigatran etexilate (bħala mesilate).

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta' dabigatran etexilate (bħala mesilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa

10 kapsula iebsa

30 kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

180 kapsula iebsa

10 x 1 kapsula iebsa

30 x 1 kapsula iebsa

60 x 1 kapsula iebsa

100 x 1 kapsula iebsa

180 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' shiħa, tomghodx u taqsamx il-kapsula.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Kartuna ta' twissija għall-pazjent gewwa.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

75 mg kapsula iebsa

EU/1/23/1769/001 10 kapsuli
EU/1/23/1769/002 10 x 1 kapsuli (doża waħda)
EU/1/23/1769/003 30 kapsuli
EU/1/23/1769/004 30 x 1 kapsuli (doża waħda)
EU/1/23/1769/005 60 kapsuli
EU/1/23/1769/006 60 x 1 kapsuli (doża waħda)

110 mg kapsula iebsa

EU/1/23/1769/007 10 kapsuli
EU/1/23/1769/008 10 x 1 kapsuli (doża waħda)
EU/1/23/1769/009 30 kapsuli
EU/1/23/1769/010 30 x 1 kapsuli (doża waħda)
EU/1/23/1769/011 60 kapsuli
EU/1/23/1769/012 60 x 1 kapsuli (doża waħda)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 kapsuli (doża waħda)
EU/1/23/1769/014 180 kapsuli
EU/1/23/1769/015 180 x 1 kapsuli (doża waħda)

150 mg kapsula iebsa

EU/1/23/1769/016 10 x 1 kapsuli (doża waħda)
EU/1/23/1769/017 30 kapsuli
EU/1/23/1769/018 30 x 1 kapsuli (doża waħda)
EU/1/23/1769/019 60 kapsuli
EU/1/23/1769/020 60 x 1 kapsuli (doża waħda)
EU/1/23/1769/021 100 x 1 kapsuli (doża waħda)
EU/1/23/1769/022 180 kapsuli
EU/1/23/1769/023 180 x 1 kapsuli (doża waħda)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg, kapsuli iebsin

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg, kapsuli iebsin

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg, kapsuli iebsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg, kapsuli iebsin

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg, kapsuli iebsin

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg, kapsuli iebsin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg, kapsuli iebsin dabigatran etexilate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dabigatran etexilate Leon Farma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Kif għandek tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Dabigatran etexilate Leon Farma u għalxiex jintuża

Dabigatran etexilate Leon Farma fih is-sustanza attiva dabigatran etexilate u jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demmm. Jaħdem billi jimblokka sustanza fil-ġisem li hi involuta fil-formazzjoni ta' emboli tad-demmm.

Dabigatran etexilate Leon Farma jintuża fl-adulti biex:

- jevita l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm fil-vini wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa jew tal-ġenbejn.

Dabigatran etexilate Leon Farma jintuża fit-tfal biex:

- jittratta emboli tad-demmm u biex jipprevjeni l-okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demmm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma

Tihux Dabigatran etexilate Leon Farma

- jekk inti allergiku għal dabigatran etexilate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqa b'mod sever.
- jekk bħalissa għandek xi hrug ta' demmm.
- jekk għandek marda f'xi organu tal-ġisem li żżid ir-riskju ta' hrug ta' demmm serju (eż., ulċera fl-istonku, korriment jew hrug ta' demmm fil-moħħ, kirurġija riċenti fil-moħħ jew fl-ghajnejn).
- jekk għandek tendenza akbar ta' hrug ta' demmm. Dan jista' jkun kongenitali, ġej minn kawża mhux magħrufa, jew minħabba mediċini oħrajn.
- jekk qed tieħu mediċini biex tevita t-tagħqid tad-demmm (eż., warfarin, rivaroxaban, apixaban jew eparina), ħlief meta tibdel it-trattament b'mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demmm, meta jkollok pajp ġewwa vina jew arterja u tirċievi l-eparina minn ġo dan il-pajp biex

- iżżommu miftuħ jew waqt li t-taħbit tal-qalb tiegħek ikun qed jiġi restawrat għan-normal permezz ta' proċedura msejha asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali.
- jekk għandek tnaqqis sever fil-funzjoni tal-fwied jew mard tal-fwied li possibbilment jista' jikkawża l-mewt.
- jekk qed tieħu ketoconazole jew itraconazole orali, mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali.
- jekk qed tieħu cyclosporine orali, mediċina biex jiġi evitat ir-rifjut ta' organu wara trapjant.
- jekk qed tieħu dronedarone, mediċina li tintuża biex tittratta taħbit mhux normali tal-qalb.
- jekk qed tieħu prodott kombinat ta' glecaprevir u pibrentasvir, mediċina antivirali użata biex tittratta l-epatite Ċ.
- jekk irċivejt valv artifiċjali tal-qalb li teħtieġ mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem b' mod permanenti.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma. Jista' wkoll ikollok bżonn li tkellem lit-tabib tiegħek matul it-trattament b'din il-mediċina jekk ikollok sintomi jew jekk ikollok bżonn ta' operazzjoni.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew kellek kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi jew mard, partikularment xi waħda minn dawn li ġejjin:

- jekk għandek żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm, bħal:
 - jekk dan l-aħħar kellek ħruġ ta' demm.
 - jekk kellek tneħħija kirurġika ta' xi tessut (bijopsija) fl-aħħar xahar.
 - jekk kellek korriment serju (eż. ksur fl-għadam, korriment f'rasek jew kwalunkwe korriment li kien jeħtieġ trattament kirurġiku).
 - jekk qed tbatu minn infjammazzjoni tal-gerżuma jew tal-istonku.
 - jekk tbatu minn rifluss ta' fluwidu gastriku ġol-gerżuma.
 - jekk qed tircievi mediċini li jistgħu jżidu r-riskju ta' ħruġ ta' demm. Ara 'Mediċini oħra u Dabigatran etexilate Leon Farma' hawn taħt.
 - jekk qed tieħu mediċini kontra l-infjammazzjoni bħal diclofenac, ibuprofen, piroxicam.
 - jekk qed tbatu minn infezzjoni tal-qalb (endokardite batterjali).
 - jekk taf li għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, jew qed tbatu minn deidratazzjoni (is-sintomi jinkludu li tħossok bil-għatx u tagħmel ammonti mnaqqsa ta' awrina ta' lewn skur (konċentrata) / bir-raqħwa.
 - jekk għandek aktar minn 75 sena.
 - jekk inti pazjent adult u tiżen 50 kg jew inqas.
 - jekk użat għat-tfal biss: jekk it-tifel/tifla għandhom infezzjoni madwar jew ġewwa l-moħħ.
- jekk kellek attakk tal-qalb jew jekk ġejt iddijanostikat b'kundizzjonijiet li jżidu r-riskju li tiżviluppa attakk tal-qalb.
- jekk għandek marda tal-fwied li hija assoċjata ma' tibdil fit-testijiet tad-demem. L-użu ta' din il- mediċina mhux rakkomandat f'dan il-każ.

Ogħhod attent hafna bi Dabigatran etexilate Leon Farma

- jekk ikollok bżonn tagħmel operazzjoni:
F'dan il-każ se jkun hemm bżonn li Dabigatran etexilate Leon Farma jitwaqqaf temporanjament minhabba żieda fir- riskju ta' ħruġ ta' demm matul u fiit wara operazzjoni. Huwa importanti hafna li tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma qabel u wara l-operazzjoni fil-hinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek.
- jekk operazzjoni tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinla tad-dahar (eż. għal-loppju epidurali

jew fis-sinsla tad-dahar jew għal tnaqqis tal-uġiġh):

- huwa importanti hafna li tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma qabel u wara l-operazzjoni fil-hinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek.
 - għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok tneħħim jew dgħjufija f'riġlejk jew problemi bil-musrana jew bil-bużżieqa tal-awrina wara t-tmim tal-anestesija, peress li jkun meħtieġ trattament urġenti.
- jekk taqa' jew twegġa' matul it-trattament, speċjalment jekk taħbat rasek. Jekk jogħġbok fittex attenzjoni medika urġenti. Jista' jkoll bżonn tiġi ċċekkjat minn tabib, għax tista' tkun f'riskju miżjud ta' hrug ta' demm.
 - jekk taf li għandek marda msejha sindrome antifosfolipid (disturb tas-sistema immunitarja li jikkawża zieda fir-riskju ta' emboli tad-demm), għid lit-tabib tiegħek li ser jiddeċiedi jekk il-kura għandhiex bżonn tinbidel.

Mediċini oħra u Dabigatran etexilate Leon Farma

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. **B'mod partikolari għandek tghid lit-tabib tiegħek qabel tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma, jekk qed tiehu wahda mill-mediċini elenkati hawn taħt:**

- Mediċini biex inaqqsu t-tagħqid tad-demm (eż. warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, eparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylic acid)
- Mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole, itraconazole), hliet jekk jiġu applikati fuq il-ġilda biss
- Mediċini għat-trattament ta' taħbit mhux normali tal-qalb (eż. amiodarone, dronedarone, quinidine, verapamil).
Jekk qed tiehu mediċini li jkun fihom amiodarone, quinidine, jew verapamil, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tuża doża mnaqqsa ta' Dabigatran etexilate Leon Farma skont il-kondizzjoni li għaliha ġie preskritt lilek. Ara wkoll sezzjoni 3.
- Mediċini biex jiġi evitat ir-rifjut ta' organu wara trapjant (eż. tacrolimus, cyclosporine)
- Prodott kombinat ta' glecaprevir u pibrentasvir (medicina antivirali użata biex tittratta l-epatite C)
- Mediċini kontra l-infjammazzjoni u mediċini li jtaffu l-uġiġh (eż. acetylsalicylic acid, ibuprofen, diclofenac)
- St. John's wort, medicina miksuba mill-ħxejjex għad-depressjoni
- Mediċini kontra d-depressjoni msejha inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin jew inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin u norepinephrine
- Rifampicin jew clarithromycin (żewġ antibijotiċi)
- Mediċini antivirali għall-AIDS (eż. ritonavir)
- Ċerti mediċini għat-trattament tal-epilessija (eż. carbamazepine, phenytoin).

Tqala u treddiġh

L-effetti ta' Dabigatran etexilate Leon Farma fuq it-tqala u fuq it-tarbija mhix imwiġda mhumiex magħrufa. M'għandekx tiehu din il-medicina jekk inti tqila hliet jekk it-tabib tiegħek jagħtik parir li hu sigur li tagħmel hekk. Jekk inti mara ta' età li fiha jista' jkollhok it-tfal, għandek tevita li toħroġ tqila meta tkun qed tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma.

M'għandekx tredda' meta tkun qed tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma.

Sewqan u thaddim ta' magni

Dabigatran etexilate Leon Farma m'għandu l-ebda effett magħruf fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

3. Kif għandek tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma

Il-kapsuli Dabigatran etexilate Leon Farma jistgħu jintużaw f'adulti u tfal b'età minn 8 snin 'il fuq li jistgħu jibbilgħu l-kapsuli shaħ. Hemm forom ta' doża oħrajn xierqa għall-età għat-trattament ta' tfal ta' inqas minn 8 snin.

- Forom farmaċewtiċi oħra jistgħu jkunu aktar xierqa għall-amministrazzjoni lil din il-popolazzjoni bħal granuli miksija li jistgħu jintużaw fi tfal ta' inqas minn 12-il sena hekk kif it-tifel ikun jista' jibla' ikel artab.
- Forom farmaċewtiċi oħra bħal trab u solvent għal soluzzjoni orali għandhom jintużaw biss fi tfal ta' inqas minn sena.

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Hu Dabigatran etexilate Leon Farma kif rakkomandat għall-kundizzjonijiet li ġejjin:

Prevenzjoni ta' formazzjoni ta' emboli tad-demem wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa jew tal-ġenbejn

Id-doża rakkomandata hija ta' **220 mg darba kuljum** (li tittiehed bħala 2 kapsuli ta' 110 mg).

Jekk **il-funzjoni tal-kliewi tiegħek tonqos** b'aktar min-nofs jew jekk għandek **75 sena jew aktar**, id-doża rakkomandata hija ta' **150 mg darba kuljum** (li tittiehed bħala 2 kapsuli ta' 75 mg).

Jekk qed tiehu mediċini li fihom **amiodarone, quinidine jew verapamil**, id-doża rakkomandata hija ta' **150 mg darba kuljum** (li tittiehed bħala 2 kapsuli ta' 75 mg).

Jekk qed tiehu **mediċini li fihom verapamil u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek hija mnaqqsa** b'izjed min-nofs, għandek tiġi ttrattat/a b'doża mnaqqsa ta' **75 mg** ta' Dabigatran etexilate Leon Farma minhabba li r-riskju tiegħek ta' ħruġ ta' demm jista' jkun miżjud.

Għaž-żewġ tipi ta' operazzjoni, it-trattament m'għandux jinbeda jekk ikun hemm ħruġ ta' demm mis-sit tal-operazzjoni. Jekk it-trattament ma jkunx jista' jinbeda sal-jum ta' wara l-operazzjoni, id-dożaġġ għandu jinbeda b'2 kapsuli darba kuljum.

Wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa

Għandek tibda t-trattament bi Dabigatran etexilate Leon Farma fi żmien 1-4 sigħat wara li tispicċa l-operazzjoni, billi tiehu kapsula waħda. Wara dan għandek tiehu żewġ kapsuli darba kuljum għal total ta' 10 ijiem.

Wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn

Għandek tibda t-trattament bi Dabigatran etexilate Leon Farma fi żmien 1-4 sigħat wara li tispicċa l-operazzjoni, billi tiehu kapsula waħda. Wara dan għandek tiehu żewġ kapsuli darba kuljum għal total ta' 28-35 jum.

Trattament ta' emboli tad-demem u prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demem fit-tfal

Dabigatran etexilate Leon Farma għandu jittiehed darbtejn kuljum, doża waħda filgħodu u doża waħda filgħaxija, bejn wiehed u iehor fl-istess hin kuljum. L-intervall tad-dożaġġ għandu jkun kemm jista' jkun qrib 12-il siegħa.

Id-doża rakkomandata tiddependi mill-piż u l-età. It-tabib tiegħek ser jiddetermina d-doża t-tajba. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża hekk kif it-trattament jimxi 'l quddiem. Ibqa' uża l-mediċini l-oħra kollha, sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tieqaf tuża xi waħda minnhom.

Tabella 1 turi doži singoli u doži totali ta' kuljum ta' Dabigatran etexilate Leon Farma f' milligrammi (mg). Id-doži jiddependu mill-piż f' kilogrammi (kg) u l-età fi snin tal-pazjent.

Tabella 1: Tabella ta' dożaġġ għall-kapsuli Dabigatran etexilate Leon Farma

Kombinazzjonijiet ta' piż /età		Doża singola f' mg	Doża totali ta' kuljum f' mg
Piż f' kg	Età fi snin		
11 sa inqas minn 13-il kg	8 sa inqas minn 9 snin	75	150
13 sa inqas minn 16-il kg	8 sa inqas minn 11-il sena	110	220
16 sa inqas minn 21 kg	8 sa inqas minn 14-il sena	110	220
21 sa inqas minn 26 kg	8 sa inqas minn 16-il sena	150	300
26 sa inqas minn 31 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	150	300
31 sa inqas minn 41 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	185	370
41 sa inqas minn 51 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	220	440
51 sa inqas minn 61 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	260	520
61 sa inqas minn 71 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	300	600
71 sa inqas minn 81 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	300	600
81 kg jew aktar	10 sa inqas minn 18-il sena	300	600

Doži singoli li jehțiegu kombinazzjonijiet ta' aktar minn kapsula waħda:

- 300 mg: żewġ kapsuli ta' 150 mg jew
 erba' kapsuli ta' 75 mg
- 260 mg: kapsula waħda ta' 110 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 150 mg jew kapsula waħda
 ta' 110 mg flimkien ma' żewġ kapsuli ta' 75 mg
- 220 mg: bħala żewġ kapsuli ta' 110 mg
- 185 mg: bħala kapsula waħda ta' 75 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 110 mg
- 150 mg: bħala kapsula waħda ta' 150 mg jew
 żewġ kapsuli ta' 75 mg

Kif għandek tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-kapsula għandha tinbela' sħiħa ma' tazza ilma, biex tiżgura li tasal sal-istonku. Taqsamx, tomgħodx, u tbattalx il-pellets minn ġol-kapsula għax dan jista' jżid ir-riskju ta' hruġ ta' demm.

Il-bidla fit-trattament kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Tbiddilx it-trattament tiegħek b' medicina kontra l-koagulazzjoni tad-demm mingħajr gwida speċifika mit-tabib tiegħek.

Jekk tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma aktar milli suppost

Meta tiehu wisq minn din il-medicina jżied ir-riskju ta' hruġ ta' demm. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk hadt wisq kapsuli. Hemm disponibbli għażliet speċifiċi ta' trattament.

Jekk tinsa tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma

Prevenzjoni ta' formazzjoni ta' emboli tad-demmm wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa jew tal-ġenbejn

Kompli bil-bqija tad-doži ta' kuljum ta' Dabigatran etexilate Leon Farma fl-istess hin tal-jum ta' wara.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Trattament ta' emboli tad-demmm u prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demmm fit-tfal

Meta wiehed jinsa jiehu doża, xorta jista' jeħodha sa 6 sigħat qabel id-doża li jkun imiss.

Doża li tkun intesiet tittiehed għandha tinqabeż jekk il-hin li jkun fadal għad-doża li jkun imiss ikun ta' inqas minn 6 sigħat.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma

Hu Dabigatran etexilate Leon Farma eżattament skont ir-riċetta. Tiqafx tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek, għaliex ir-riskju li tiżviluppa embolu tad-demmm jista' jkun oghla jekk twaqqaf it-trattament kmieni wisq. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok indigestjoni wara li tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Dabigatran etexilate Leon Farma jaffettwa t-tagħqid tad-demmm, u għalhekk il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma marbuta ma' sinjali bhal tbenġil jew ħruġ ta' demmm. Ħruġ ta' demmm maġġuri jew sever jista' jseħh, u dan jikkostitwixxi l-aktar effetti sekondarji serji u, irrispettivament mill-post fejn isehh, jista' jwassal għal diżabilità, ikun ta' periklu għall-ħajja jew anke jwassal għal mewt. F'xi każijiet, dan il-ħruġ ta' demmm jista' ma jkunx ovvju.

Jekk ikollok kwalunkwe avveniment ta' ħruġ ta' demmm li ma jiqafx waħdu jew jekk ikollok sinjali ta' ħruġ ta' demmm eċċessiv (dgħufija eċċezzjonali, gheja, sfurija, sturdament, uġiġh ta' ras jew nefha mhux spjegata) kellem lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li josservak aktar mill-qrib jew li jibdel il-medicina tiegħek.

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament, jekk ikollok reazzjoni allergika serja li tikkawżalek diffikultà biex tiehu n-nifs jew sturdament.

Effetti sekondarji possibbli huma elenkati hawn taht, ikklassifikati skont il-probabilità li jseħhu.

Prevenzjoni ta' formazzjoni ta' emboli tad-demmm wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa jew tal-ġenbejn

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Tnaqqis fl-ammont ta' emoglobina fid-demmm (is-sustanza fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm)
- Riżultati mhux tas-soltu tat-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Ħruġ ta' demmm jista' jseħh mill-immieher, ġol-istonku jew l-imsaren, mill-pene/vagina jew passaġġ tal-awrina (li jinkludi demmm fl-awrina li jtebba' l-awrina roża jew ħamra), minn murliti, mir-rektum, taht il-ġilda, ġol-ġogi, minn jew wara xi korriment jew wara operazzjoni
- Formazzjoni ta' ematoma jew tbenġil li jseħh wara xi operazzjoni
- Demmm osservat fl-ippurgar permezz ta' test tal-laboratorju

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demm
- Tnaqqis fil-proporzjon ta' ċelluli tad-demm
- Reazzjoni allergika
- Rimettar
- Ippurgar frekwenti li jkun maħlul jew likwidu
- Thossok imdardar
- Tnixxija minn ferita (likwidu joħroġ mill-ferita kirurġika)
- Żieda fl-enzimi tal-fwied
- Sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn, ikkawżata minn problemi tal-fwied jew tad-demm

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- Hruġ ta' demm
- Hruġ ta' demm jista' sseħħ fil-moħħ, minn inċiżjoni kirurġika, mis-sit minn fejn tkun dahlet labra ta' injezzjoni jew mis-sit fejn kateter jidhol ġo vina
- Tnixxija mtebba' bid-demm mis-sit minn fejn il-kateter jidhol ġo vina
- Tisgħol id-demm jew sputum imċappas bid-demm
- Tnaqqis fl-ġhadd ta' plejtlits fid-demm
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demm wara operazzjoni
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża diffikultà biex tieħu n-nifs jew sturdament
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża nefħa fil-wieċ jew fil-gerżuma
- Raxx tal-ġilda li jkun jidher bħala ponot ħomor skuri, imqabbżin, u bil-ħakk, ikkawżat minn reazzjoni allergika
- Bidla f'daqqa fil-ġilda li taffettwa l-kulur u d-dehra tagħha
- Ħakk
- Ulċera fl-istonku jew fl-imsaren (li tinkludi ulċera fl-esofagu)
- Infjammazzjoni tal-gerżuma u l-istonku
- Rifluss ta' fluwidu gastriku ġol-gerżuma
- Uġiġħ ta' żaqq jew uġiġħ fl-istonku
- Indigestjoni
- Diffikultà biex tibra'
- Fluwidu li joħroġ minn ferita
- Fluwidu li joħroġ minn ferita wara operazzjoni

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- Diffikultà biex tieħu n-nifs jew tharħir
- Tnaqqis fl-ġhadd jew saħansitra nuqqas ta' ċelluli bojod tad-demm (li jgħinu fil-ġlieda kontra l- infezzjonijiet)
- Jaqa' x-xaġħar

Trattament ta' emboli tad-demm u prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demm fit-tfal

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demm
- Tnaqqis fl-ġhadd ta' plejtlits fid-demm
- Raxx tal-ġilda li jkun jidher bħala ponot ħomor skuri, imqabbżin, u bil-ħakk, ikkawżat minn reazzjoni allergika
- Bidla f'daqqa fil-ġilda li taffettwa l-kulur u d-dehra tagħha
- Formazzjoni ta' ematoma
- Hruġ ta' demm mill-imnieħer
- Rifluss ta' fluwidu gastriku ġol-gerżuma
- Rimettar
- Thossok imdardar
- Ippurgar frekwenti li jkun maħlul jew likwidu
- Indigestjoni
- Jaqa' x-xaġħar
- Żieda fl-enzimi tal-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm (li jgħinu fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet)
- Il-ħruġ ta' demm jista' jseħħ fl-istonku jew l-imsaren, mill-moħħ, mir-rektum, mill-pene/vagina jew mill-apparat tal-awrina (li jinkludi demm fl-awrina li jagħti lewn roża jew aħmar lill-awrina), jew taħt il-ġilda
- Tnaqqis fl-ammont ta' emoglobina fid-demmm (is-sustanza fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm)
- Tnaqqis fil-proporzjon ta' ċelluli tad-demmm
- Ħakk
- Tisgħol id-demmm jew sputum imċappas bid-demmm
- Uġiġħ ta' żaqq jew uġiġħ fl-istonku
- Infjammazzjoni tal-gerżuma u l-istonku
- Reazzjoni allergika
- Diffikultà biex tibla'
- Sfuriġa tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn, ikkawżata minn problemi tal-fwied jew tad-demmm

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- Nuqqas ta' ċelluli bojod tad-demmm (li jgħinu fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet)
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs jew sturdament
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża nefha fil-wiċċ jew fil-gerżuma
- Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharħir
- Ħruġ ta' demm
- Ħruġ ta' demm jista' jseħħ ġo ġog jew minn korriment, minn inċiżjoni kirurġika, jew mis-sit tat-titqib ta' injezzjoni jew mis-sit tad-dħul ta' kateter ġo vina
- Ħruġ ta' demm jista' jseħħ minn murliti
- Ulċera fl-istonku jew fl-imsaren (li tinkludi ulċera fl-esofagu)
- Riżultati mhux tas-soltu tat-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz ta' HPRa Pharmacovigilance

Websajt: www.hpra.ie. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Dabigatran etexilate Leon Farma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, folja jew flixxun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Għall-pakkett tal-folji: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra X'fih Dabigatran etexilate Leon Farma

- Is-sustanza attiva hi dabigatran etexilate. Kull kapsula iebsa fiha 75 mg ta' dabigatran etexilate (bħala mesilate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma tartaric acid, hydroxypropylcellulose, talc u hypromellose.
- Il-qoxra tal-kapsula fiha potassium chloride, carrageenan, titanium dioxide (E171) u hypromellose.

Kif jidher Dabigatran etexilate Leon Farma u l-kontenut tal-pakkett

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg huma kapsuli (madwar 18 mm) b'tapp abjad opak u korp abjad opak, mimlija b'gerbub isfar ċar għal safrani.

Dabigatran etexilate Leon Farma huwa disponibbli f'pakketti li fihom 10, 30 jew 60 kapsula iebša f'folji tal-aluminju-aluminju.

Dabigatran etexilate Leon Farma huwa disponibbli f'pakketti li fihom 10 x 1, 30 x 1 jew 60 x 1, kapsuli iebšin f'folji ta' doża waħda mtaqqba ta' l-aluminju.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPANJA

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/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
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' ~~Frar~~ 2024

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg kapsuli iebsin dabigatran etexilate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dabigatran etexilate Leon Farma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Kif għandek tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Dabigatran etexilate Leon Farma u għalxiex jintuża

Dabigatran etexilate Leon Farma fih is-sustanza attiva dabigatran etexilate u jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demmm. Jahdem billi jimblokka sustanza fil-ġisem li hi involuta fil-formazzjoni ta' emboli tad-demmm.

Dabigatran etexilate Leon Farma jintuża fl-adulti biex:

- jevita l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm fil-vini wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa jew tal-ġenbejn.
- jevita emboli tad-demmm fil-moħħ (puplesija) u f'kanali oħra tad-demmm fil-ġisem jekk għandek forma ta' ritmu irregolari tal-qalb imsejjah fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari u mill-inqas fattur wieħed ta' riskju addizzjonali.
- jittratta emboli tad-demmm fil-vini ta' riglejk u fil-pulmun u għall-prevenzjoni biex emboli tad-demmm ma jerġgħux jiffurmaw fil-vina ta' riglejk u fil-pulmun.

Dabigatran etexilate Leon Farma jintuża fit-tfal biex:

- jittratta emboli tad-demmm u biex jipprevjeni l-okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demmm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma

Tihux Dabigatran etexilate Leon Farma

- jekk inti allergiku għal dabigatran etexilate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa b'mod sever.
- jekk bħalissa għandek xi ħruġ ta' demmm.
- jekk għandek marda f'xi organu tal-ġisem li żżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demmm serju (eż., ulċera fl-istonku, korriment jew ħruġ ta' demmm fil-moħħ, kirurġija riċenti fil-moħħ jew fl-

- għajnejn).
- jekk għandek tendenza akbar ta' hruġ ta' demm. Dan jista' jkun kongenitali, ġej minn kawża mhux magħrufa, jew minhabba mediċini oħrajn.
 - jekk qed tiehu mediċini biex tevita t-tagħqid tad-demm (eż., warfarin, rivaroxaban, apixaban jew eparina), hlief meta tibdel it-trattament b' mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demm, meta jkollok pajp ġewwa vina jew arterja u tirċievi l-eparina minn ġo dan il-pajp biex iżzommu miftuħ jew waqt li t-taħbit tal-qalb tiegħek ikun qed jiġi restawrat għan-normal permezz ta' procedura msejha asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali.
 - jekk għandek tnaqqis sever fil-funzjoni tal-fwied jew mard tal-fwied li possibbilment jista' jikkawża l-mewt.
 - jekk qed tiehu ketoconazole jew itraconazole orali, mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali.
 - jekk qed tiehu cyclosporine orali, mediċina biex jiġi evitat ir-rifjut ta' organu wara trapjant.
 - jekk qed tiehu dronedarone, mediċina li tintuża biex tittratta taħbit mhux normali tal-qalb.
 - jekk qed tiehu prodott kombinat ta' glecaprevir u pibrentasvir, mediċina antivirali użata biex tittratta l-epatite Ċ.
 - jekk irċivejt valv artifiċjali tal-qalb li teħtieġ mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demm b' mod permanenti.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma. Jista' wkoll ikollok bżonn li tkellem lit-tabib tiegħek matul it-trattament b'din il-mediċina jekk ikollok sintomi jew jekk ikollok bżonn ta' operazzjoni.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew kellek kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi jew mard, partikularment xi waħda minn dawn li ġejjin:

- jekk għandek żieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm, bħal:
 - jekk dan l-aħħar kellek hruġ ta' demm.
 - jekk kellek tneħhija kirurġika ta' xi tessut (bijopsija) fl-aħħar xahar.
 - jekk kellek korriment serju (eż. ksur fl-għadam, korriment f'rasek jew kwalunkwe korriment li kien jeħtieġ trattament kirurġiku).
 - jekk qed tbat minn infjammazzjoni tal-gerżuma jew tal-istonku.
 - jekk tbat minn rifluss ta' fluwidu gastriku ġol-gerżuma.
 - jekk qed tirċievi mediċini li jistgħu jżidu r-riskju ta' hruġ ta' demm. Ara 'Mediċini oħra u Dabigatran etexilate Leon Farma' hawn taħt.
 - jekk qed tiehu mediċini kontra l-infjammazzjoni bħal diclofenac, ibuprofen, piroxicam.
 - jekk qed tbat minn infezzjoni tal-qalb (endokardite batterjali).
 - jekk taf li għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, jew qed tbat minn deidratazzjoni (is-sintomi jinkludu li tħossok bil-għatx u tagħmel ammonti mnaqqsa ta' awrina ta' lewn skur (konċentrata) /bir-raqhwa.
 - jekk għandek aktar minn 75 sena.
 - jekk inti pazjent adult u tiżen 50 kg jew inqas.
 - jekk użat għat-tfal biss: jekk it-tifel/tifla għandhom infezzjoni madwar jew ġewwa l-moħħ.
- jekk kellek attakk tal-qalb jew jekk ġejt iddijanostikat b'kundizzjonijiet li jżidu r-riskju li tiżviluppa attakk tal-qalb.
- jekk għandek marda tal-fwied li hija assoċjata ma' tibdil fit-testijiet tad-demm. L-użu ta' din il- mediċina mhux rakkomandat f'dan il-każ.

Oqgħod attent hafna bi Dabigatran etexilate Leon Farma

- jekk ikollok bżonn tagħmel operazzjoni:

F'dan il-każ se jkun hemm bżonn li Dabigatran etexilate Leon Farma jitwaqqaf temporanjament minhabba żieda fir- riskju ta' hrug ta' demm matul u ffit wara operazzjoni. Huwa importanti hafna li tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma qabel u wara l-operazzjoni fil-hinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek.

- jekk operazzjoni tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinsla tad-dahar (eż. għal-loppju epidurali jew fis-sinsla tad-dahar jew għal tnaqqis tal-uġiġh):
 - huwa importanti hafna li tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma qabel u wara l-operazzjoni fil-hinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek.
 - għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok tnemnim jew dgħjufija f'riġlejk jew problemi bil-musrana jew bil-bużżieqa tal-awrina wara t-tmiem tal-anestesija, peress li jkun meħtieġ trattament urġenti.
- jekk taqa' jew tweġġa' matul it-trattament, speċjalment jekk taħbat rasek. Jekk jogħġbok fittex attenzjoni medika urġenti. Jista' jkoll bżonn tiġi ċċekkjat minn tabib, għax tista' tkun f'riskju miżjud ta' hrug ta' demm.
- jekk taf li għandek marda msejha sindrome antifosfolipid (disturb tas-sistema immunitarja li jikkawża żieda fir-riskju ta' emboli tad-demm), għid lit-tabib tiegħek li ser jiddeciedi jekk il-kura għandhiex bżonn tinbidel.

Mediċini oħra u Dabigatran etexilate Leon Farma

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. **B'mod partikolari għandek tghid lit-tabib tiegħek qabel tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma, jekk qed tiehu wahda mill-mediċini elenkati hawn taħt:**

- Mediċini biex inaqqsu t-tagħqid tad-demm (eż. warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, eparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylic acid)
- Mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole, itraconazole), hlief jekk jiġu applikati fuq il-ġilda biss
- Mediċini għat-trattament ta' taħbit mhux normali tal-qalb (eż. amiodarone, dronedarone, quinidine, verapamil).
Jekk qed tiehu mediċini li jkun fihom amiodarone, quinidine, jew verapamil, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tuża doża mnaqqsa ta' Dabigatran etexilate Leon Farma skont il-kondizzjoni li għaliha ġie preskritt lilek. Ara sezzjoni 3.
- Mediċini biex jiġi evitat ir-rifjut ta' organu wara trapjant (eż. tacrolimus, cyclosporine)
- Prodott kombinat ta' glecaprevir u pibrentasvir (mediċina antivirali użata biex tittratta l-epatite C)
- Mediċini kontra l-infjammazzjoni u mediċini li jtaffu l-uġiġh (eż. acetylsalicylic acid, ibuprofen, diclofenac)
- St. John's wort, mediċina miksuba mill-ħxejjex għad-depressjoni
- Mediċini kontra d-depressjoni msejha inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin jew inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin u norepinephrine
- Rifampicin jew clarithromycin (żewġ antibijotiċi)
- Mediċini antivirali għall-AIDS (eż. ritonavir)
- Ċerti mediċini għat-trattament tal-epilessija (eż. carbamazepine, phenytoin).

Tqala u treddiġh

L-effetti ta' Dabigatran etexilate Leon Farma fuq it-tqala u fuq it-tarbija mhix imwiielda mhumiex magħrufa. M'għandekx tiehu din il-mediċina jekk inti tqila hlief jekk it-tabib tiegħek jagħtik parir li hu sigur li tagħmel hekk. Jekk inti mara ta' età li fiha jista' jkollhok it-tfal, għandek tevita li toħroġ tqila meta tkun qed tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma.

M'għandekx tredda' meta tkun qed tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma.

Sewqan u thaddim ta' magni

Dabigatran etexilate Leon Farma m'għandu l-ebda effett magħruf fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

3. Kif għandek tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma

Il-kapsuli Dabigatran etexilate Leon Farma jistgħu jintużaw f'adulti u tfal b'età minn 8 snin 'il fuq li jistgħu jibilgħu l-kapsuli shaħ. Hemm forom ta' doża oħrajn xierqa għall-età għat-trattament ta' tfal ta' inqas minn 8 snin.

- Forom farmaċewtiċi oħra jistgħu jkunu aktar xierqa għall-amministrazzjoni lil din il-popolazzjoni bħal granuli miksija li jistgħu jintużaw fi tfal ta' inqas minn 12-il sena hekk kif it-tifel ikun jista' jibla' ikel artab.
- Forom farmaċewtiċi oħra bħal trab u solvent għal soluzzjoni orali għandhom jintużaw biss fi tfal ta' inqas minn sena.

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Hu Dabigatran etexilate Leon Farma kif rakkomandat għall-kundizzjonijiet li ġejjin:

Prevenzjoni ta' formazzjoni ta' emboli tad-demem wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa jew tal-ġenbejn

Id-doża rakkomandata hija ta' **220 mg darba kuljum** (li tittiehed bħala 2 kapsuli ta' 110 mg).

Jekk **il-funzjoni tal-kliewi tiegħek tonqos** b'aktar min-nofs jew jekk għandek **75 sena jew aktar**, id-doża rakkomandata hija ta' **150 mg darba kuljum** (li tittiehed bħala 2 kapsuli ta' 75 mg).

Jekk qed tiehu mediċini li fihom **amiodarone, quinidine jew verapamil**, id-doża rakkomandata hija ta' **150 mg darba kuljum** (li tittiehed bħala 2 kapsuli ta' 75 mg).

Jekk qed tiehu **mediċini li fihom verapamil u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek hija mnaqqsa** b'izjed min-nofs, għandek tiġi ttrattat/a b'doża mnaqqsa ta' **75 mg** ta' Dabigatran etexilate Leon Farma minħabba li r-riskju tiegħek ta' ħruġ ta' demm jista' jkun miżjud.

Għaż-żewġ tipi ta' operazzjoni, it-trattament m'għandux jinbeda jekk ikun hemm ħruġ ta' demm mis-sit tal-operazzjoni. Jekk it-trattament ma jkunx jista' jinbeda sal-jum ta' wara l-operazzjoni, id-doża għandha jkun b'2 kapsuli darba kuljum.

Wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa

Għandek tibda t-trattament bi Dabigatran etexilate Leon Farma fi żmien 1-4 sigħat wara li tispicċa l-operazzjoni, billi tiehu kapsula waħda. Wara dan għandek tiehu żewġ kapsuli darba kuljum għal total ta' 10 ijiem.

Wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-ġenbejn

Għandek tibda t-trattament bi Dabigatran etexilate Leon Farma fi żmien 1-4 sigħat wara li tispicċa l-operazzjoni, billi tiehu kapsula waħda. Wara dan għandek tiehu żewġ kapsuli darba kuljum għal total ta' 28-35 jum.

Prevenzjoni ta' ostruzzjoni ta' kanal tad-demem fil-moħħ jew fil-ġisem minn formazzjoni ta' embolu tad-demem li jizviluppa wara taħbit mhux normali tal-qalb u trattament ta' emboli tad-demem fil-vini ta' riġlejk u l-pulmun, li jinkludi l-prevenzjoni li emboli tad-demem jseħħu mill-ġdid fil-vini ta' riġlejk u fil-pulmun

Id-doża rakkomandata hija ta' 300 mg li tittiehed bhala **kapsula waħda ta' 150 mg darbtejn kuljum**.

Jekk għandek **80 sena jew aktar**, id-doża rakkomandata hija ta' 220 mg li tittiehed bhala **kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum**.

Jekk qed tieħu **mediċini li fihom verapamil**, għandek tiġi ttrattat b' doża mnaqqsa ta' Dabigatran etexilate Leon Farma ta' 220 mg li tittiehed bhala **kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum**, minhabba li r-riskju tiegħek ta' ħruġ ta' demm jista' jiżjed.

Jekk **potenzjalment għandek riskju oġġa ta' ħruġ ta' demm**, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik riċetta għal doża ta' 220 mg li tittiehed bhala **kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum**.

Tista' tkompli tieħu din il-mediċina jekk t-taħbit tal-qalb tiegħek jeħtieġ li jerga' jiġi restawrat għan- normal permezz ta' proċedura msejha kardjoverżjoni. Ħu Dabigatran etexilate Leon Farma kif qallek it-tabib tiegħek.

Jekk apparat mediku (stent) ikun ġie mpoġġi go vina jew arterja biex iżommha miftuħa fi proċedura msejha intervent koronarju perkutanju bi stent, tista' tiġi ttrattat bi Dabigatran etexilate Leon Farma wara li t-tabib tiegħek ikun iddeċieda li nkiseb kontroll normali tal-koagulazzjoni tad-demm. Ħu Dabigatran etexilate Leon Farma kif qallek it-tabib tiegħek.

Trattament ta' emboli tad-demm u prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demm fit-tfal

Dabigatran etexilate Leon Farma għandu jittiehed darbtejn kuljum, doża waħda filgħodu u doża waħda filgħaxija, bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum. L-intervall tad-dożagġ għandu jkun kemm jista' jkun qrib 12-il siegħa.

Id-doża rakkomandata tiddependi mill-piż u l-età. It-tabib tiegħek ser jiddetermina d-doża t-tajba. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża hekk kif it-trattament jimxi 'l quddiem. Ibqa' uża l-mediċini l-oħra kollha, sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tieqaf tuża xi waħda minnhom.

Tabella 1 turi doži singoli u doži totali ta' kuljum ta' Dabigatran etexilate Leon Farma f'milligrammi (mg). Id-doži jiddependu mill-piż f'kilogrammi (kg) u l-età fi snin tal-pazjent.

Tabella 1: Tabella ta' dożagġ għall-kapsuli Dabigatran etexilate Leon Farma

Kombinazzjonijiet ta' piż /età		Doża singola f'mg	Doża totali ta' kuljum f'mg
Piż f'kg	Età fi snin		
11 sa inqas minn 13-il kg	8 sa inqas minn 9 snin	75	150
13 sa inqas minn 16-il kg	8 sa inqas minn 11-il sena	110	220
16 sa inqas minn 21 kg	8 sa inqas minn 14-il sena	110	220
21 sa inqas minn 26 kg	8 sa inqas minn 16-il sena	150	300
26 sa inqas minn 31 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	150	300
31 sa inqas minn 41 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	185	370
41 sa inqas minn 51 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	220	440
51 sa inqas minn 61 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	260	520
61 sa inqas minn 71 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	300	600
71 sa inqas minn 81 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	300	600
81 kg jew aktar	10 sa inqas minn 18-il sena	300	600

Doži singoli li jeħtieġu kombinazzjonijiet ta' aktar minn kapsula waħda:

300 mg: żewġ kapsuli ta' 150 mg jew
erba' kapsuli ta' 75 mg

260 mg: kapsula waħda ta' 110 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 150 mg jew
kapsula waħda ta' 110 mg flimkien ma' żewġ kapsuli ta' 75 mg

220 mg:	bhala żewġ kapsuli ta' 110 mg
185 mg:	bhala kapsula waħda ta' 75 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 110 mg
150 mg:	bhala kapsula waħda ta' 150 mg jew żewġ kapsuli ta' 75 mg

Kif għandek tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-kapsula għandha tinbela' shiħa ma' tazza ilma, biex tiżgura li tasal sal-istonku. Taqsamx, tomgħodx, u tbattalx il-pellets minn ġol-kapsula għax dan jista' jżid ir-riskju ta' hrug ta' demm.

Il-bidla fit-trattament kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Tbiddilx it-trattament tiegħek b' medicġna kontra l-koagulazzjoni tad-demm mingħajr gwida speċifika mit-tabib tiegħek.

Jekk tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma aktar milli suppost

Meta tieħu wisq minn din il-medicġna jżied ir-riskju ta' hrug ta' demm. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk ħadt wisq kapsuli. Hemm disponibbli għażliet speċifiċi ta' trattament.

Jekk tinsa tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma

Prevenzjoni ta' formazzjoni ta' emboli tad-demm wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa jew tal-ġenbejn

Kompli bil-bqija tad-dożi ta' kuljum ta' Dabigatran etexilate Leon Farma fl-istess ħin tal-jum ta' wara. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Użu fl-adulti: Prevenzjoni ta' ostruzzjoni ta' kanal tad-demm fil-moħħ jew fil-ġisem minn formazzjoni ta' embolu tad-demm li jżviluppa wara taħbit mhux normali tal-qalb u trattament ta' emboli tad-demm fil-vini ta' riġlejk u l-pulmun, li jinkludi l-prevenzjoni li emboli tad-demm jseħħu mill-ġdid fil-vini ta' riġlejk u fil-pulmun

Użu fit-tfal: Trattament ta' emboli tad-demm u prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demm

Meta wieħed jinsa jieħu doża, xorta jista' jeħodha sa 6 sigħat qabel id-doża li jkun imiss. Doża li tkun intesiet tittieħed għandha tinqabeż jekk il-ħin li jkun fadal għad-doża li jkun imiss ikun ta' inqas minn 6 sigħat. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma

Ħu Dabigatran etexilate Leon Farma eżattament skont ir-riċetta. Tiqafx tieħu din il-medicġna qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek, għaliex ir-riskju li tiżviluppa embolu tad-demm jista' jkun oghla jekk twaqqaf it-trattament kmieni wisq. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok indigestjoni wara li tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicġna, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicġna oħra, din il-medicġna tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Dabigatran etexilate Leon Farma jaffettwa t-tagħqid tad-demmm, u għalhekk il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma marbuta ma' sinjali bħal tbengil jew hruġ ta' demm. Hruġ ta' demm maġġuri jew sever jista' jsehh, u dan jikkostitwixxi l-aktar effetti sekondarji serji u, irrispettivament mill-post fejn isehh, jista' jwassal għal diżabilità, ikun ta' periklu għall-hajja jew anke jwassal għal mewt. F'xi każijiet, dan il-hruġ ta' demm jista' ma jkunx ovvju.

Jekk ikollok kwalunkwe avveniment ta' hruġ ta' demm li ma jiqafx waħdu jew jekk ikollok sinjali ta' hruġ ta' demm eċċessiv (dghufija eċċezjonali, għeja, sfurija, sturdament, uġiġh ta' ras jew nefha mhux spjegata) kellem lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li josservak aktar mill-qrib jew li jibdel il-medicina tiegħek.

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament, jekk ikollok reazzjoni allergika serja li tikkawżalek diffikultà biex tiehu n-nifs jew sturdament.

Effetti sekondarji possibbli huma elenkati hawn taht, ikklassifikati skont il-probabilità li jsehhu.

Prevenzjoni ta' formazzjoni ta' emboli tad-demmm wara operazzjoni ta' sostituzzjoni tal-irkoppa jew tal-ġenbejn

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Tnaqqis fl-ammont ta' emoglobina fid-demmm (is-sustanza fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm)
- Riżultati mhux tas-soltu tat-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Hruġ ta' demm jista' jsehh mill-immieher, ġol-istonku jew l-imsaren, mill-pene/vaġina jew passagġ tal-awrina (li jinkludi demm fl-awrina li jtebba' l-awrina roża jew ħamra), minn murliti, mir-rektum, taht il-ġilda, ġol-ġogi, minn jew wara xi korriment jew wara operazzjoni
- Formazzjoni ta' ematoma jew tbengil li jsehh wara xi operazzjoni
- Demm osservat fl-ippurgar permezz ta' test tal-laboratorju
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demmm
- Tnaqqis fil-proporzjon ta' ċelluli tad-demmm
- Reazzjoni allergika
- Rimettar
- Ippurgar frekwenti li jkun mahlul jew likwidu
- Thossok imdardar
- Tnixxija minn ferita (likwidu johroġ mill-ferita kirurġika)
- Żieda fl-enzimi tal-fwied
- Sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn, ikkawżata minn problemi tal-fwied jew tad-demmm

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- Hruġ ta' demm
- Hruġ ta' demm jista' ssehh fil-mohh, minn inċiżjoni kirurġika, mis-sit minn fejn tkun dahlet labra ta' injezzjoni jew mis-sit fejn kateter jidhol ġo vina
- Tnixxija mtebba' bid-demmm mis-sit minn fejn il-kateter jidhol ġo vina
- Tisgħol id-demmm jew sputum imċappas bid-demmm
- Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demmm
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demmm wara operazzjoni
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs jew sturdament
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża nefha fil-wiċċ jew fil-gerżuma
- Raxx tal-ġilda li jkun jidher bħala ponot ħomor skuri, imqabbżin, u bil-ħakk, ikkawżat minn reazzjoni allergika
- Bidla f'daqqa fil-ġilda li taffettwa l-kulur u d-dehra tagħha
- Ħakk
- Ulċera fl-istonku jew fl-imsaren (li tinkludi ulċera fl-esofagu)
- Infjammazzjoni tal-gerżuma u l-istonku
- Rifluss ta' fluwidu gastriku ġol-gerżuma
- Uġiġh ta' żaqq jew uġiġh fl-istonku

- Indigestjoni
- Diffikultà biex tibra'
- Fluwidu li johroġ minn ferita
- Fluwidu li johroġ minn ferita wara operazzjoni

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir
- Tnaqqis fl-ghadd jew saħansitra nuqqas ta' ċelluli bojod tad-demem (li jgħinu fil-ġlieda kontra l- infezzjonijiet)
- Jaqa' x-xagħar

Prevenzjoni ta' ostruzzjoni ta' kanal tad-demem fil-moħħ jew fil-ġisem minn formazzjoni ta' embolu tad-demem li jiżviluppa wara taħbit mhux normali tal-qalb

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Jista' jkun li tinfarag minn imnieħrek, ġol-istonku jew fil-musrana, mill-pene/vaġina jew passagġ tal-awrina (li jinkludi demm fl-awrina li jtebba' l-awrina roża jew ħamra), jew taħt il-ġilda
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demem
- Uġiġħ ta' żaqq jew uġiġħ fl-istonku
- Indigestjoni
- Ippurgar frekwenti li jkun maħlul jew likwidu
- Thossok imdardar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Ħruġ ta' demm
- Ħruġ ta' demm jista' jseħħ minn murliti, mir-rektum, jew fil-moħħ
- Formazzjoni ta' ematoma
- Tisgħol id-demem jew sputum imċappas bid-demem
- Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits fid-demem
- Tnaqqis fl-ammont ta' emoglobina fid-demem (is-sustanza fiċ-ċelluli ħomor tad-demem)
- Reazzjoni allergika
- Bidla f' daqqa fil-ġilda li taffettwa l-kulur u d-dehra tagħha
- Ħakk
- Ulċera fl-istonku jew fl-imsaren (li tinkludi ulċera fl-esofagu)
- Infjammazzjoni tal-gerżuma u l-istonku
- Rifluss ta' fluwidu gastriku ġol-gerżuma
- Rimettar
- Diffikultà biex tibra'
- Riżultati mhux tas-soltu tat-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- Ħruġ ta' demm jista' jseħħ ġo ġog, minn inċiżjoni kirurgika, minn korriment, mis-sit tat-titqib ta' injezzjoni jew mis-sit tad-dħul ta' kateter ġo vina
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs jew sturdament
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża nefħa fil-wiċċ jew fil-gerżuma
- Raxx tal-ġilda li jkun jidher bħala ponot ħomor skuri, imqabbżin, u bil-ħakk, ikkawżat minn reazzjoni allergika
- Tnaqqis fil-proporzjon ta' ċelluli tad-demem
- Żieda fl-enzimi tal-fwied
- Sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn, ikkawżata minn problemi tal-fwied jew tad-demem

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir
- Tnaqqis fl-ghadd jew saħansitra nuqqas ta' ċelluli bojod tad-demem (li jgħinu fil-ġlieda kontra l- infezzjonijiet)
- Jaqa' x-xagħar

Fi studju kliniku ir-rata ta' attacki tal-qalb bi Dabigatran etexilate Leon Farma kienet numerikament oghla minn dik b' warfarin. L-okkorrenza globali kienet baxxa.

Trattament ta' emboli tad-demmm fil-vini ta' riglejk u fil-pulmun, li jinkludi l-prevenzjoni li emboli tad- demm jsehhu mill-gdid fil-vini ta' riglejk u/jew fil-pulmun

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- Il-hrug ta' demm jista' isehh mill-immieher, gol-istonku jew l-imsaren, mir- rektum, mill- pene/vagina jew mill-apparat tal-awrina (li jinkludi demm fl- awrina li jaghti lewn roza jew ahmar lill-awrina), jew taht il-gilda
- Indigestjoni

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100):

- Hrug ta' demm
- Hrug ta' demm jista' jsehħ go gogi jew minn ferita
- Hrug ta' demm jista' jsehħ minn murliti
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demmm
- Formazzjoni ta' ematoma
- Tisghol id-demmm jew sputum imċappas bid-demmm
- Reazzjoni allergika
- Bidla f' daqqa fil-gilda li taffettwa l-kulur u d-dehra tagħha
- Ħakk
- Ulċera fl-istonku jew fl-imsaren (li tinkludi ulċera fl-esofagu)
- Infjammazzjoni tal-gerżuma u l-istonku
- Rifluss ta' fluwidu gastriku gol-gerżuma
- Thossok imdardar
- Rimettar
- Ugigh ta' zaqq jew ugigh fl-istonku
- Ippurgar frekwenti li jkun maħlul jew likwidu
- Riżultati mhux tas-soltu tat-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied
- Żieda fl-enzimi tal-fwied

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000):

- Il-hrug ta' demm jista' jsehħ minn inċiżjoni kirurgika, jew mis-sit tad-dhul ta' injezzjoni jew mis-sit tad-dhul ta' kateter go vina jew mill-mohħ
- Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits fid-demmm
- Reazzjoni allergika serja li tikkawza diffikultà biex tiehu n-nifs jew sturdament
- Reazzjoni allergika serja li tikkawza nefha fil-wiċċ jew fil-gerżuma
- Raxx tal-gilda li jkun jidher bhala ponot ħomor skuri, imqabbzin, u bil-ħakk, ikkawżat minn reazzjoni allergika
- Diffikultà biex tibra'

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir
- Tnaqqis fl-ammont ta' emoglobina fid-demmm (is-sustanza fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm)
- Tnaqqis fil-proporzjon ta' ċelluli tad-demmm
- Tnaqqis fl-ghadd jew saħansitra nuqqas ta' ċelluli bojod tad-demmm (li jghinu fil- glieda kontra l- infezzjonijiet)
- Sfurija tal-gilda jew tal-abjad tal-ghajnejn, ikkawzata minn problemi tal-fwied jew tad-demmm
- Jaqa' x-xagħar

Fil-programm ta' studju ir-rata ta' attacki tal-qalb bi Dabigatran etexilate Leon Farma kienet oghla minn dik b' warfarin. L- okkorrenza globali kienet baxxa. Ma kien osservat l-ebda żbilanċ fir-rata ta' attacki tal-qalb f'pazjenti li ġew ittrattati b'dabigatran meta mqabbla ma' pazjenti ittrattati bi placebo.

Trattament ta' emboli tad-demmm u prevenzjoni ta' okkorrenza mill-gdid ta' emboli tad-demmm fit-tfal

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demmm
- Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits fid-demmm
- Raxx tal-ġilda li jkun jidher bħala ponot ħomor skuri, imqabbżin, u bil-ħakk, ikkawżat minn reazzjoni allergika
- Bidla f'daqqa fil-ġilda li taffettwa l-kulur u d-dehra tagħha
- Formazzjoni ta' ematoma
- Ħruġ ta' demm mill-imnieħer
- Rifluss ta' fluwidu gastriku ġol-gerżuma
- Rimettar
- Thossok imdardar
- Ippurgar frekwenti li jkun maħlul jew likwidu
- Indiġestjoni
- Jaqa' x-xagħar
- Żieda fl-enzimi tal-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm (li jgħinu fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet)
- Il-ħruġ ta' demm jista' jseħħ fl-istonku jew l-imsaren, mill-moħħ, mir-rektum, mill-pene/vagina jew mill-apparat tal-awrina (li jinkludi demm fl-awrina li jagħti lewn roża jew aħmar lill-awrina), jew taħt il-ġilda
- Tnaqqis fl-ammont ta' emoglobina fid-demmm (is-sustanza fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm)
- Tnaqqis fil-proporzjon ta' ċelluli tad-demmm
- Ħakk
- Tisgħol id-demmm jew sputum imċappas bid-demmm
- Uġiġħ ta' żaqq jew uġiġħ fl-istonku
- Infjammazzjoni tal-gerżuma u l-istonku
- Reazzjoni allergika
- Diffikultà biex tibra'
- Sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn, ikkawżata minn problemi tal-fwied jew tad-demmm

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- Nuqqas ta' ċelluli bojod tad-demmm (li jgħinu fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet)
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża diffikultà biex tieħu n-nifs jew sturdament
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża nefħa fil-wiċċ jew fil-gerżuma
- Diffikultà biex tieħu n-nifs jew tharħir
- Ħruġ ta' demm
- Ħruġ ta' demm jista' jseħħ ġo ġog jew minn korriment, minn inċiżjoni kirurġika, jew mis-sit tat- titqib ta' injezzjoni jew mis-sit tad-dħul ta' kateter ġo vina
- Ħruġ ta' demm jista' jseħħ minn murliti
- Ulċera fl-istonku jew fl-imsaren (li tinkludi ulċera fl-esofagu)
- Riżultati mhux tas-soltu tat-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz ta' HPRAs Pharmacovigilance

Websajt: www.hpra.ie. Billi tirrapporta l- effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il- medicina.

5. Kif taħzen Dabigatran etexilate Leon Farma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, folja jew flixkun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Għall-pakkett tal-folji: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u

Informazzjoni oħra X'fih Dabigatran

Etixilate Leon Farma

- Is-sustanza attiva hi dabigatran etexilate. Kull kapsula iebsa fiha 110 mg ta' dabigatran etexilate (bħala mesilate).
-
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma tartaric acid, hydroxypropylcellulose, talc u hypromellose.
- Il-qoxra tal-kapsula fiha indigo carmine (E132), potassium chloride, carrageenan, titanium dioxide (E171) u hypromellose.

Kif jidher Dabigatran etexilate Leon Farma u l-kontenut tal-pakkett

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg huma kapsuli (madwar 19 mm) b'għatu opak blu ċar u korp opak blu ċar, mimlijin b'gerbub offwajt għal safrani.

Dabigatran etexilate Leon Farma huwa disponibbli f'pakketti li fihom 10, 30, 60 jew 180 kapsula iebsa f'folji tal-aluminju-aluminju.

Dabigatran etexilate Leon Farma huwa disponibbli f'pakketti li fihom 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 jew 180 x 1 kapsuli iebsin f'folji mtaqqba ta' doża waħda ta' l-aluminju.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPANJA

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/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

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

Luxembourg/Luxemburg

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' ~~Frar~~ 2024

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg kapsuli iebsin dabigatran etexilate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dabigatran etexilate Leon Farma u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Kif għandek tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Dabigatran etexilate Leon Farma u għalxiex jintuza

Dabigatran etexilate Leon Farma fih is-sustanza attiva dabigatran etexilate u jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem. Jaħdem billi jimblokka sustanza fil-ġisem li hi involuta fil- formazzjoni ta' emboli tad-demem.

Dabigatran etexilate Leon Farma jintuza fl-adulti biex:

- jevita emboli tad-demem fil-moħħ (puplesija) u f'kanali oħra tad-demem fil-ġisem jekk għandek forma ta' ritmu irregolari tal-qalb imsejjaħ fibrillazzjoni atrijali mhux valvulari u mill-inqas fattur wiehed ta' riskju addizzjonali.
- jittratta emboli tad-demem fil-vini ta' riġlejk u fil-pulmun u għall-prevenzjoni biex emboli tad-demem ma jerġghux jiffurmaw fil-vina ta' riġlejk u fil-pulmun.

Dabigatran etexilate Leon Farma jintuza fit-tfal biex:

- jittratta emboli tad-demem u biex jipprevjeni l-okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demem.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma

Tihux Dabigatran etexilate Leon Farma

- jekk inti allergiku għal dabigatran etexilate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek funzjoni tal-kliwi mnaqqsa b'mod sever.
- jekk bħalissa għandek xi ħruġ ta' demm.
- jekk għandek marda f'xi organu tal-ġisem li żżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm serju (eż., ulċera fl-istonku, korriment jew ħruġ ta' demm fil-moħħ, kirurgija riċenti fil-moħħ jew fl-għajnejn).
- jekk għandek tendenza akbar ta' ħruġ ta' demm. Dan jista' jkun kongenitali, ġej minn kawża mhux magħrufa, jew minħabba mediċini oħrajn.
- jekk qed tieħu mediċini biex tevita t-tagħqid tad-demem (eż., warfarin, rivaroxaban, apixaban

- jew eparina), hliief meta tibdel it-trattament b' medicini kontra l-koagulazzjoni tad-demmm, meta jkollok pajp ġewwa vina jew arterja u tirċievi l-eparina minn ġo dan il-pajp biex iżzommu miftuħ jew waqt li t-tahbit tal-qalb tiegħek ikun qed jiġi restawrat għan-normal permezz ta' proċedura msejha asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali.
- jekk għandek tnaqqis sever fil-funzjoni tal-fwied jew mard tal-fwied li possibbilment jista' jikkawża l-mewt.
 - jekk qed tieħu ketoconazole jew itraconazole orali, medicini għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali.
 - jekk qed tieħu cyclosporine orali, medicina biex jiġi evitat ir-rifjut ta' organu wara trapjant.
 - jekk qed tieħu dronedarone, medicina li tintuża biex tittratta taħbit mhux normali tal-qalb.
 - jekk qed tieħu prodott kombinat ta' glecaprevir u pibrentasvir, medicina antivirali użata biex tittratta l-epatite Ċ.
 - jekk irċivejt valv artifiċjali tal-qalb li teħtieġ medicini kontra l-koagulazzjoni tad-demmm b' mod permanenti.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma. Jista' wkoll ikollok bżonn li tkellem lit-tabib tiegħek matul it-trattament b'din il-medicina jekk ikollok sintomi jew jekk ikollok bżonn ta' operazzjoni.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew kellek kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi jew mard, partikularment xi waħda minn dawn li ġejjin:

- jekk għandek zieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm, bħal:
 - jekk dan l-aħħar kellek ħruġ ta' demm.
 - jekk kellek tneħħija kirurġika ta' xi tessut (bijopsija) fl-aħħar xahar.
 - jekk kellek korriment serju (eż. ksor fl-għadam, korriment f'rasek jew kwalunkwe korriment li kien jeħtieġ trattament kirurġiku).
 - jekk qed tbatu minn infjammazzjoni tal-gerżuma jew tal-istonku.
 - jekk tbatu minn rifluss ta' fluwidu gastriku ġol-gerżuma.
 - jekk qed tirċievi medicini li jistgħu jżidu r-riskju ta' ħruġ ta' demm. Ara 'Medicini oħra u Dabigatran etexilate Leon Farma' hawn taħt.
 - jekk qed tieħu medicini kontra l-infjammazzjoni bħal diclofenac, ibuprofen, piroxicam.
 - jekk qed tbatu minn infezzjoni tal-qalb (endokardite batterjali).
 - jekk taf li għandek funzjoni tal-kliwi mnaqqsa, jew qed tbatu minn deidratazzjoni (is-sintomi jinkludu li tħossok bil-għatx u tagħmel ammonti mnaqqsa ta' awrina ta' lewn skur (konċentrata) / bir-raġħwa.
 - jekk għandek aktar minn 75 sena.
 - jekk inti pazjent adult u tiżen 50 kg jew inqas.
 - jekk użat għat-tfal biss: jekk it-tifel/tifla għandhom infezzjoni madwar jew ġewwa l-mohħ.
- jekk kellek attack tal-qalb jew jekk ġejt iddijanostikat b'kundizzjonijiet li jżidu r-riskju li tiżviluppa attack tal-qalb.
- jekk għandek marda tal-fwied li hija assoċjata ma' tibdil fit-testijiet tad-demmm. L-użu ta' din il-medicina mhux rakkomandat f'dan il-każ.

Oqgħod attent hafna bi Dabigatran etexilate Leon Farma

- jekk ikollok bżonn tagħmel operazzjoni:
F'dan il-każ se jkun hemm bżonn li Dabigatran etexilate Leon Farma jitwaqqaf temporanjament minhabba zieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm matul u ftit wara operazzjoni. Huwa importanti hafna li tieħu Dabigatran etexilate Leon Farma qabel u wara l-operazzjoni fil-hinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek.

- jekk operazzjoni tinvolvi kateter jew injezzjoni fis-sinsla tad-dahar (eż. għal-loppju epidurali jew fis-sinsla tad-dahar jew għal tnaqqis tal-uġiġh):
 - huwa importanti hafna li tieġu Dabigatran etexilate Leon Farma qabel u wara l-operazzjoni fil-hinijiet eżatti li qallek it-tabib tiegħek.
 - għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok tnevmim jew dgħjufija f'riġlejk jew problemi bil-musrana jew bil-bużżieqa tal-awrina wara t-tmiem tal-anestesija, peress li jkun mehtieġ trattament urgenti.
- jekk taqa' jew tweġġa' matul it-trattament, speċjalment jekk taħbat rasek. Jekk jogħġbok fittex attenzjoni medika urgenti. Jista' jkoll bżonn tiġi ċċekkjat minn tabib, għax tista' tkun f'riskju miżjud ta' ħruġ ta' demm.
- jekk taf li għandek marda msejġha sindrome antifosfolipid (disturb tas-sistema immunitarja li jikkawża zieda fir-riskju ta' emboli tad-demm), għid lit-tabib tiegħek li ser jiddeċiedi jekk il-kura għandhiex bżonn tinbidel.

Mediċini oħra u Dabigatran etexilate Leon Farma

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieġu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieġu xi mediċini oħra. **B'mod partikolari għandek tghid lit-tabib tiegħek qabel tieġu Dabigatran etexilate Leon Farma, jekk qed tieġu waħda mill-mediċini elenkati hawn taħt:**

- Mediċini biex inaqqsu t-tagħqid tad-demm (eż. warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, eparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylic acid)
- Mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole, itraconazole), ħlief jekk jiġu applikati fuq il-ġilda biss
- Mediċini għat-trattament ta' taħbit mhux normali tal-qalb (eż. amiodarone, dronedarone, quinidine, verapamil).
Jekk qed tieġu mediċini li jkun fihom verapamil, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tuża doża mnaqqsa ta' Dabigatran etexilate Leon Farma skont il-kondizzjoni li għaliha ġie preskritt lilek. Ara sezzjoni 3.
- Mediċini biex jiġi evitat ir-rifjut ta' organu wara trapjant (eż. tacrolimus, cyclosporine)
- Prodott kombinat ta' glecaprevir u pibrentasvir (mediċina antivirali użata biex tittratta l-epatite Ċ)
- Mediċini kontra l-infjammazzjoni u mediċini li jtaffu l-uġiġh (eż. acetylsalicylic acid, ibuprofen, diclofenac)
- St. John's wort, mediċina miksuba mill-ħxejjex għad-depressjoni
- Mediċini kontra d-depressjoni msejġha inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin jew inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin u norepinephrine
- Rifampicin jew clarithromycin (żewġ antibijotiċi)
- Mediċini antivirali għall-AIDS (eż. ritonavir)
- Ċerti mediċini għat-trattament tal-epilessija (eż. carbamazepine, phenytoin).

Tqala u treddiġh

L-effetti ta' Dabigatran etexilate Leon Farma fuq it-tqala u fuq it-tarbija mhix imwielda mhumiex magħrufa. M'għandekx tieġu din il-mediċina jekk inti tqila ħlief jekk it-tabib tiegħek jagħtik parir li hu sigur li tagħmel hekk. Jekk inti mara ta' età li fiha jista' jkollhok it-tfal, għandek tevita li toħroġ tqila meta tkun qed tieġu Dabigatran etexilate Leon Farma.

M'għandekx tredda' meta tkun qed tieġu Dabigatran etexilate Leon Farma.

Sewqan u thaddim ta' magni

Dabigatran etexilate Leon Farma m'għandu l-ebda effett magħruf fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

3. Kif ghandek tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma

Il-kapsuli Dabigatran etexilate Leon Farma jistgħu jintużaw f'adulti u tfal b'età minn 8 snin 'il fuq li jistgħu jibbilgħu l-kapsuli shaħ. Hemm forom ta' doża oħrajn xierqa għall-età għat-trattament ta' tfal ta' inqas minn 8 snin.

- Forom farmaċewtiċi oħra jistgħu jkunu aktar xierqa għall-amministrazzjoni lil din il-popolazzjoni bħal granuli miksija li jistgħu jintużaw fi tfal ta' inqas minn 12-il sena hekk kif it-tifel ikun jista' jibla' ikel artab.
- Forom farmaċewtiċi oħra bħal trab u solvent għal soluzzjoni orali għandhom jintużaw biss fi tfal ta' inqas minn sena.

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Hu Dabigatran etexilate Leon Farma kif rakkomandat għall-kundizzjonijiet li ġejjin:

Prevenzjoni ta' ostruzzjoni ta' kanal tad-demmm fil-moħħ jew fil-ġisem minn formazzjoni ta' embolu tad-demmm li jiżviluppa wara taħbit mhux normali tal-qalb u trattament ta' emboli tad-demmm fil-vini ta' riġlejk u l-pulmun, li jinkludi l-prevenzjoni li emboli tad-demmm jseħħu mill-ġdid fil-vini ta' riġlejk u fil-pulmun

Id-doża rakkomandata hija ta' 300 mg li tittiehed bħala kapsula waħda ta' **150 mg darbtejn kuljum**.

Jekk għandek **80 sena jew aktar**, id-doża rakkomandata hija ta' 220 mg li tittiehed bħala **kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum**.

Jekk qed tiehu **medicini li fihom verapamil**, għandek tiġi ttrattat b' doża mnaqqsa ta' Dabigatran etexilate Leon Farma ta' 220 mg li tittiehed bħala **kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum**, minhabba li r-riskju tiegħek ta' hruġ ta' demm jista' jiżjed.

Jekk **potenzjalment għandek riskju oghla ta' hruġ ta' demm**, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik riċetta għal doża ta' 220 mg li tittiehed bħala **kapsula waħda ta' 110 mg darbtejn kuljum**.

Tista' tkompli tiehu din il-medicina jekk t-taħbit tal-qalb tiegħek jehtieg li jerga' jiġi restawrat għan- normal permezz ta' proċedura msejha kardjoverżjoni jew permezz ta' proċedura msejha asportazzjoni tal-kateter għal fibrillazzjoni atrijali. Hu Dabigatran etexilate Leon Farma kif qallek it-tabib tiegħek.

Jekk apparat mediku (stent) ikun ġie mpoġġi go vina jew arterja biex iżommha miftuħa fi proċedura msejha intervent koronarju perkutanju bi stent, tista' tiġi ttrattat bi Dabigatran etexilate Leon Farma wara li t-tabib tiegħek ikun iddeċieda li nkiseb kontroll normali tal-koagulazzjoni tad-demmm. Hu Dabigatran etexilate Leon Farma kif qallek it-tabib tiegħek.

Trattament ta' emboli tad-demmm u prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demmm fit-tfal

Dabigatran etexilate Leon Farma għandu jittiehed darbtejn kuljum, doża waħda filgħodu u doża waħda filgħaxija, bejn wiehed u iehor fl-istess hin kuljum. L-intervall tad-dożagġ għandu jkun kemm jista' jkun qrib 12-il siegħa.

Id-doża rakkomandata tiddependi mill-piż u l-età. It-tabib tiegħek ser jiddetermina d-doża t-tajba. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża hekk kif it-trattament jimxi 'l quddiem. Ibqa' uża l-medicini l-oħra kollha, sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tieqaf tuża xi waħda minnhom.

Tabella 1 turi doži singoli u doži totali ta' kuljum ta' Dabigatran etexilate Leon Farma f'milligrammi (mg). Id-doži jiddependu mill-piż f'kilogrammi (kg) u l-età fi snin tal-pazjent.

Tabella 1: Tabella ta' dożagġ għall-kapsuli Dabigatran etexilate Leon Farma

Kombinazzjonijiet ta' piż /età		Doża singola f'mg	Doża totali ta' kuljum f'mg
Piż f'kg	Età fi snin		
11 sa inqas minn 13-il kg	8 sa inqas minn 9 snin	75	150
13 sa inqas minn 16-il kg	8 sa inqas minn 11-il sena	110	220
16 sa inqas minn 21 kg	8 sa inqas minn 14-il sena	110	220
21 sa inqas minn 26 kg	8 sa inqas minn 16-il sena	150	300
26 sa inqas minn 31 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	150	300
31 sa inqas minn 41 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	185	370
41 sa inqas minn 51 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	220	440
51 sa inqas minn 61 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	260	520
61 sa inqas minn 71 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	300	600
71 sa inqas minn 81 kg	8 sa inqas minn 18-il sena	300	600
81 kg jew aktar	10 sa inqas minn 18-il sena	300	600

Doži singoli li jeħtieġu kombinazzjonijiet ta' aktar minn kapsula waħda:

- 300 mg: żewġ kapsuli ta' 150 mg jew
 erba' kapsuli ta' 75 mg
- 260 mg: kapsula waħda ta' 110 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 150 mg jew
 kapsula waħda ta' 110 mg flimkien ma' żewġ kapsuli ta' 75 mg
- 220 mg: bħala żewġ kapsuli ta' 110 mg
- 185 mg: bħala kapsula waħda ta' 75 mg flimkien ma' kapsula oħra ta' 110 mg
- 150 mg: bħala kapsula waħda ta' 150 mg jew
 żewġ kapsuli ta' 75 mg

Kif għandek tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-kapsula għandha tinbela' shiħa ma' tazza ilma, biex tiżgura li tasal sal-istonku. Taqsamx, tomgħodx, u tbattalx il-pellets minn ġol-kapsula għax dan jista' jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm.

Il-bidla fit-trattament kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Tbiddilx it-trattament tiegħek b' medicġna kontra l-koagulazzjoni tad-demm mingħajr gwida specifika mit-tabib tiegħek.

Jekk tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma aktar milli suppost

Meta tiehu wisq minn din il-medicġna jżied ir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk hadt wisq kapsuli. Hemm disponibbli għażliet speċifiċi ta' trattament.

Jekk tinsa tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma

Meta wiehed jinsa jiehu doża, xorta jista' jehodha sa 6 sigħat qabel id-doża li jkun imiss. Doża li tkun intesiet tittiehed għandha tinqabeż jekk il-hin li jkun fadal għad-doża li jkun imiss ikun ta' inqas minn 6 sigħat. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma

Hu Dabigatran etexilate Leon Farma eżattament skont ir-ricetta. Tiqafx tiehu din il-medicġna qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek, għaliex ir-riskju li tiżviluppa embolu tad-demm jista' jkun oghla jekk twaqqaf it-trattament kmieni wisq. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok indigestjoni wara li tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Dabigatran etexilate Leon Farma jaffettwa t-tagħqid tad-demmm, u għalhekk il-bicċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma marbuta ma' sinjali bħal tbengil jew ħruġ ta' demmm. Ħruġ ta' demmm maġġuri jew sever jista' jsehh, u dan jikkostitwixxi l-aktar effetti sekondarji serji u, irrispettivament mill-post fejn isehh, jista' jwassal għal diżabilità, ikun ta' periklu għall-ħajja jew anke jwassal għal mewt. F'xi każijiet, dan il-ħruġ ta' demmm jista' ma jkunx ovvjju.

Jekk ikollok kwalunkwe avveniment ta' ħruġ ta' demmm li ma jiqafx waħdu jew jekk ikollok sinjali ta' ħruġ ta' demmm eċċessiv (dghufija eċċezzjonali, għeja, sfurija, sturdament, uġiġħ ta' ras jew nefha mhux spjegata) kellek lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li josservak aktar mill-qrib jew li jibdel il-medicina tiegħek.

Kellek lit-tabib tiegħek immedjatament, jekk ikollok reazzjoni allergika serja li tikkawżalek diffikultà biex tiehu n-nifs jew sturdament.

Effetti sekondarji possibbli huma elenkati hawn taht, ikklassifikati skont il-probabilità li jsehhu.

Prevenzjoni ta' ostruzzjoni ta' kanal tad-demmm fil-mohħ jew fil-ġisem minn formazzjoni ta' embolu tad-demmm li jiżviluppa wara taħbit mhux normali tal-qalb

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Jista' jkun li tinfarag minn imniehrek, ġol-istonku jew fil-musrana, mill-pene/vagina jew passaġġ tal-awrina (li jinkludi demmm fl-awrina li jtebba' l-awrina roża jew ħamra), jew taht il-ġilda
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demmm
- Uġiġħ ta' żaqq jew uġiġħ fl-istonku
- Indigestjoni
- Ippurgar frekwenti li jkun maħlul jew likwidu
- Thossok imdardar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Ħruġ ta' demmm
- Ħruġ ta' demmm jista' jsehh minn murliti, mir-rektum, jew fil-mohħ
- Formazzjoni ta' ematoma
- Tisgħol id-demmm jew sputum imċappas bid-demmm
- Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits fid-demmm
- Tnaqqis fl-ammont ta' emoglobina fid-demmm (is-sustanza fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm)
- Reazzjoni allergika
- Bidla f' daqqa fil-ġilda li taffettwa l-kulur u d-dehra tagħha
- Ħakk
- Ulċera fl-istonku jew fl-imsaren (li tinkludi ulċera fl-esofagu)
- Infjammazzjoni tal-gerżuma u l-istonku
- Rifluss ta' fluwidu gastriku ġol-gerżuma
- Rimettar
- Diffikultà biex tibra'
- Riżultati mhux tas-soltu tat-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- Ħruġ ta' demmm jista' jsehh ġo ġog, minn inċiżjoni kirurgika, minn korriment, mis-sit tat-titqib

- ta' injezzjoni jew mis-sit tad-dhul ta' kateter go vina
- Reazzjoni allergika serja li tikkawza diffikulta biex tiehu n-nifs jew sturdament
- Reazzjoni allergika serja li tikkawza nefha fil-wicc jew fil-gerżuma
- Raxx tal-gilda li jkun jidher bhala ponot homor skuri, imqabbzin, u bil-hakk, ikkawzat minn reazzjoni allergika
- Tnaqqis fil-proporzjon ta' ċelluli tad-demmm
- Żieda fl-enzimi tal-fwied
- Sfurija tal-gilda jew tal-abjad tal-ghajnejn, ikkawzata minn problemi tal-fwied jew tad-demmm

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- Diffikulta biex tiehu n-nifs jew tharhir
- Tnaqqis fl-ghadd jew saħansitra nuqqas ta' ċelluli bojod tad-demmm (li jghinu fil-ġlieda kontra l- infezzjonijiet)
- Jaqa' x-xagħar

Fi studju kliniku ir-rata ta' attackki tal-qalb bi Dabigatran etexilate Leon Farma kienet numerikament oghla minn dik b'warfarin. L-okkorrenza globali kienet baxxa.

Trattament ta' emboli tad-demmm fil-vini ta' riġlejk u fil-pulmun, li jinkludi l-prevenzjoni li emboli tad- demmm jsehħu mill-ġdid fil-vini ta' riġlejk u/jew fil-pulmun

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Il-ħruġ ta' demmm jista' isehħ mill-immieħer, ġol-istonku jew l-imsaren, mir-rektum, mill-pene/vagina jew mill-apparat tal-awrina (li jinkludi demmm fl-awrina li jagħti lewn roża jew aħmar lill-awrina), jew taħt il-gilda
- Indigestjoni

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Ħruġ ta' demmm
- Ħruġ ta' demmm jista' jsehħ go ġogi jew minn ferita
- Ħruġ ta' demmm jista' jsehħ minn murliti
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor fid-demmm
- Formazzjoni ta' ematoma
- Tisgħol id-demmm jew sputum imcappas bid-demmm
- Reazzjoni allergika
- Bidla f'daqqa fil-gilda li taffettwa l-kulur u d-dehra tagħha
- Ħakk
- Ulċera fl-istonku jew fl-imsaren (li tinkludi ulċera fl-esofagu)
- Infjammazzjoni tal-gerżuma u l-istonku
- Rifluss ta' fluwidu gastriku ġol-gerżuma
- Thossok imdardar
- Rimettar
- Uġiġħ ta' zaqq jew uġiġħ fl-istonku
- Ippurgar frekwenti li jkun maħlul jew likwidu
- Riżultati mhux tas-soltu tat-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied
- Żieda fl-enzimi tal-fwied

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- Il-ħruġ ta' demmm jista' jsehħ minn inċiżjoni kirurġika, jew mis-sit tad-dhul ta' injezzjoni jew mis-sit tad-dhul ta' kateter go vina jew mill-moħħ
- Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits fid-demmm
- Reazzjoni allergika serja li tikkawza diffikulta biex tiehu n-nifs jew sturdament
- Reazzjoni allergika serja li tikkawza nefha fil-wicc jew fil-gerżuma
- Raxx tal-gilda li jkun jidher bhala ponot homor skuri, imqabbzin, u bil-hakk, ikkawzat minn reazzjoni allergika
- Diffikulta biex tibra'

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir
- Tnaqqis fl-ammont ta' emoglobina fid-demmm (is-sustanza fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm)
- Tnaqqis fil-proporzjon ta' ċelluli tad-demmm
- Tnaqqis fl-ghadd jew saħansitra nuqqas ta' ċelluli bojod tad-demmm (li jghinu fil-ġlieda kontra l- infezzjonijiet)
- Sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ghajnejn, ikkawżata minn problemi tal-fwied jew tad-demmm
- Jaqa' x-xagħar

Fil-programm ta' studju ir-rata ta' attacchi tal-qalb bi Dabigatran etexilate Leon Farma kienet oġhla minn dik b' warfarin. L- okkorrenza globali kienet baxxa. Ma kien osservat l-ebda żbilanċ fir-rata ta' attacchi tal-qalb f' pazjenti li ġew ittrattati b' dabigatran meta mqabbla ma' pazjenti ittrattati bi placebo.

Trattament ta' emboli tad-demmm u prevenzjoni ta' okkorrenza mill-ġdid ta' emboli tad-demmm fit-tfal

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor fid-demmm
- Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits fid-demmm
- Raxx tal-ġilda li jkun jidher bħala ponot ħomor skuri, imqabbżin, u bil-ħakk, ikkawżat minn reazzjoni allergika
- Bidla f' daqqa fil-ġilda li taffettwa l-kulur u d-dehra tagħha
- Formazzjoni ta' ematoma
- Ħruġ ta' demm mill-immieħer
- Rifluss ta' fluwidu gastriku ġol-gerżuma
- Rimettar
- Thossok imdardar
- Ippurgar frekwenti li jkun maħlul jew likwidu
- Indigestjoni
- Jaqa' x-xagħar
- Żieda fl-enzimi tal-fwied

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm (li jghinu fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet)
- Il-ħruġ ta' demm jista' jseħħ fl-istonku jew l-imsaren, mill-moħħ, mir-rektum, mill-pene/vagina jew mill-apparat tal-awrina (li jinkludi demm fl-awrina li jagħti lewn roża jew aħmar lill- awrina), jew taħt il-ġilda
- Tnaqqis fl-ammont ta' emoglobina fid-demmm (is-sustanza fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm)
- Tnaqqis fil-proporzjon ta' ċelluli tad-demmm
- Ħakk
- Tisgħol id-demmm jew sputum imċappas bid-demmm
- Uġiġħ ta' żaqq jew uġiġħ fl-istonku
- Infjammazzjoni tal-gerżuma u l-istonku
- Reazzjoni allergika
- Diffikultà biex tibra'
- Sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ghajnejn, ikkawżata minn problemi tal-fwied jew tad-demmm

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- Nuqqas ta' ċelluli bojod tad-demmm (li jghinu fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet)
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs jew sturdament
- Reazzjoni allergika serja li tikkawża nefħa fil-wiċċ jew fil-gerżuma
- Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir
- Ħruġ ta' demm
- Ħruġ ta' demm jista' jseħħ ġo ġog jew minn korriment, minn inċiżjoni kirurġika, jew mis-sit tat- titqib ta' injezzjoni jew mis-sit tad-dħul ta' kateter ġo vina
- Ħruġ ta' demm jista' jseħħ minn murliti
- Ulċera fl-istonku jew fl-imsaren (li tinkludi ulċera fl-esofagu)
- Riżultati mhux tas-soltu tat-testijiet tal-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz ta' HPRA Pharmacovigilance

Websajt: www.hpra.ie. Billi tirrapporta l- effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il- medicina.

5. Kif taħzen Dabigatran etexilate Leon Farma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, folja jew flixxkun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Għall-pakkett tal-folji: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra X'fih Dabigatran etexilate Leon Farma

- Is-sustanza attiva hi dabigatran etexilate. Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta' dabigatran etexilate (bħala mesilate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma tartaric acid, hydroxypropylcellulose, talc u hypromellose.
- Il-qoxra tal-kapsula fiha indigo carmine (E132), potassium chloride, carrageenan, titanium dioxide (E171) u hypromellose.

Kif jidher Dabigatran etexilate Leon Farma u l-kontenut tal-pakkett

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg huma kapsuli (madwar 22 mm) b'tapp blu ċar opak u korp abjad opak, mimlijin b'gerbub offwajt għal safrani.

Dabigatran etexilate Leon Farma huwa disponibbli f'pakketti li fihom 30, 60 jew 180 kapsula iebsa f'folji tal-aluminju-aluminju.

Dabigatran etexilate Leon Farma huwa disponibbli f'pakketti li fihom 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 jew 180 x 1 kapsuli iebsin f'folji mtaqqba ta' doża waħda ta' l-aluminju. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Laboratorios León Farma S.A

C/ La Vallina s/n

Polígono Industrial Navatejera

24193 Villaquilambre

León, SPANJA

Manifattur

LABORATORIOS LICONSA S.A.

Avda. Miralcampo, N° 7

Pol. Ind. Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

SPANJA

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/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

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
(Belgique/Belgien)

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

Κύπρος

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' ~~Fra~~ 2024

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

KARTUNA TA' TWISSIJA GHALL-PAZJENT

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg, kapsuli iebsin

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg, kapsuli iebsin

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg, kapsuli iebsin

- Din il-kartuna għandha tinzamm fuqek / il-persuna li tiehu hsieb lill-pazjent il-hin kollu
- Kun ċert li tuża l-aħħar verżjoni

Għażiż Pazjent / Persuna li tiehu hsieb pazjent pedjatriku,

It-tabib tiegħek / tat-tifel/tifla tiegħek beda t-trattament bi Dabigatran etexilate Leon Farma. Sabiex tuża Dabigatran etexilate Leon Farma b'mod sikur, jekk jogħġbok ikkunsidra t-tagħrif importanti fil-fuljett ta' tagħrif.

Peress li din il-kartuna ta' twissija għall-pazjent fiha tagħrif importanti dwar it-trattament tiegħek / tat-tifel/tifla tiegħek, din il-kartuna għandha tinzamm miegħek / mat-tifel/tifla tiegħek f'kull hin sabiex tinforma l-professjonisti tal-kura tas-saħħa li inti / it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Dabigatran etexilate Leon Farma.

Tagħrif għall-Pazjenti / Persuni li jiehdu hsieb pazjenti pedjatriċi dwar Dabigatran etexilate Leon Farma

Dwar it-trattament tiegħek / tat-tifel/tifla tiegħek

- Dabigatran etexilate Leon Farma iraqqaq id-demmm. Jintuża biex jittratta emboli tad-demmm eżistenti jew biex jipprevjeni l-formazzjoni ta' emboli perikolużi tad-demmm.
- Segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek / tat-tifel/tifla tiegħek meta tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma. Qatt m'għandek taqbeż doża jew tieqaf tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek / tat-tifel/tifla tiegħek.
- Informa lit-tabib tiegħek / tat-tifel/tifla tiegħek dwar il-mediċini kollha li inti / it-tifel/tifla tiegħek qed tiehdu bħalissa.
- Informa lit-tabib tiegħek / tat-tifel/tifla tiegħek dwar it-tehid ta' Dabigatran etexilate Leon Farma qabel kwalunkwe proċedura kirurgika / invażiva.
- Dabigatran etexilate Leon Farma kapsuli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajru. Il-kapsula għandha tinbela' shiħa ma' tazza ilma. Il-kapsula m'għandhiex tiġi miksura jew tintmghad u l-pretkuni m'għandhomx jitbattlu mill-kapsula.

Meta għandek tfittex parir mediku

- It-tehid ta' Dabigatran etexilate Leon Farma jista' jżid ir-risku ta' ħruġ ta' demmm. Kellem lit-tabib tiegħek / tat-tifel/tifla tiegħek minnufih jekk inti / it-tifel/tifla tiegħek ikollkom sinjali u sintomi possibbli ta' ħruġ ta' demmm bħal: nefħa, skumdità, uġiġħ mhux tas-soltu jew uġiġħ ta' ras, sturdament, dehra pallida, dgħjufija, tbengil mhux tas-soltu, ħruġ ta' demmm mill-immieher, ħruġ ta' demmm mill-ħanek, qatgħat li jinfasdu għal żmien itwal mis-soltu, mestrwazzjoni bi fluss mhux normali jew ħruġ ta' demmm mill-vaġina, demmm fl-awrina li jista' jkun roża jew kannella, ippurgar aħmar/iswed, tisgħol id-demmm, tirremetti d-demmm jew materjal jixbah kafè midħun.
- F'każ ta' waqa' jew korriment, speċjalment jekk tkun involuta r-ras, fittex parir mediku b'mod urġenti.
- Jekk inti / it-tifel/tifla ikollkom ħruq ta' stonku, dardir, rimettar, skonfort fl-istonku, nefħa jew uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome tiqafx tiehu Dabigatran etexilate Leon Farma mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek / tat-tifel/tifla tiegħek.

Informazzjoni għal Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa dwar Dabigatran etexilate Leon Farma

- Dabigatran etexilate Leon Farma huwa sustanza kontra l-koagulazzjoni tad-demm li tittiehed mill-ħalq (inibitur dirett ta' trombin).
- Dabigatran etexilate Leon Farma jista' jkun meħtieġ li jitwaqqaf qabel proċeduri kirurġiċi jew invażivi oħra.
- F'każ ta' avvenimenti ta' hrug ta' demm maġġuri, Dabigatran etexilate Leon Farma għandu jitwaqqaf minnufih.
- Mediċina speċifika għat-treġġiġħ lura (idarucizumab) hija disponibbli għall-pazjenti adulti.
- L- effikaċja u s-sigurtà tas-sustanza speċifika tat-treġġiġħ lura idarucizumab ma gewx determinati f'pazjenti pedjatriċi.
- Għal dettalji u aktar pariri biex jiġi antagonizzat l-effett kontra l-koagulazzjoni ta' Dabigatran etexilate Leon Farma jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Dabigatran etexilate Leon Farma u idarucizumab.
- Fil-biċċa l-kbira Dabigatran etexilate Leon Farma huwa eliminat mill-kliewi; għandha tinzamm dijuresi xierqa. Dabigatran etexilate Leon Farma jista' jiġi dijalizzat

Jekk jogħġbok imla din is-sezzjoni jew itlob lit-tabib tiegħek / tat-tifel/tifla tiegħek biex jimlihielek.

Informazzjoni dwar il-Pazjent

Isem il-pazjent

Data tat-twelid

Indikazzjoni għal antikoagulazzjoni

Doża ta' Dabigatran etexilate Leon Farma