

PRODUKTRESUMÉ

for

Pradaxa® 150 mg, hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pradaxa® 150 mg, hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én hård kapsel indeholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Kapslen: Ugennemsigtig lyseblå top og uigennemsigtig hvid bund, størrelse 0 og indeholdende gullige pellets. Boehringer Ingelheims logo er trykt på toppen, "R150" på bunden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med nonvalvulær atrieflimren (NVAF) og med en eller flere risikofaktorer, såsom tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), alder ≥ 75 år, hjertesvigt (NYHA-klasse ≥ 2), diabetes mellitus eller hypertension.

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering (SPAF, DVT/LE)

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF - stroke prevention in atrial fibrillation)

Den anbefalede dosis er 300 mg Pradaxa som 1 kapsel a 150 mg 2 gange dagligt. Behandlingen er langtidsbehandling.

Behandling af DVT og LE samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE).

Den anbefalede dosis er 300 mg Pradaxa som 1 kapsel a 150 mg 2 gange dagligt efter forudgående parenteral antikoagulationsbehandling i mindst 5 dage. Behandlingsvarigheden skal individualiseres efter nøje vurdering af fordelene i forhold til risikoen for blødninger (se pkt. 4.4). Ved korte behandlingsforløb (mindst 3 måneder) afvejes mod kortvarige risikofaktorer (fx nylig operation, traume, immobilisering) og ved længerevarende behandlingsforløb mod permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

SPAF og DVT/LE

Til følgende patientgrupper anbefales 220 mg Pradaxa som 1 kapsel a 110 mg 2 gange dagligt:

- Patienter på 80 år eller derover
- Patienter i samtidig behandling med verapamil

Til følgende patientgrupper er dosis enten 300 mg eller 220 mg Pradaxa, baseret på en individuel vurdering af den tromboemboliske risiko og blødningsrisikoen:

- Patienter mellem 75 og 80 år
- Patienter med moderat nedsat nyrefunktion
- Patienter med gastritis, øsofagitis eller gastroøsofageal refluks
- Andre patienter med øget risiko for blødning

Doseringen 220 mg som 1 kapsel a 110 mg 2 gange dagligt til indikationen DVT/LE er ikke undersøgt i kliniske studier, men udelukkende baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser.

Se nedenfor samt pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2.

Ved intolerans for dabigatran, bør patienterne instrueres i at straks kontakte deres behandlende læge for at blive omstillet til alternative behandlingsmuligheder for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli i forbindelse med atrieflimren eller for DVT/LE.

Ældre (SPAF, DVT/LE)

Patienter mellem 75-80 år bør behandles med en dagligt dosis på 300 mg som 1 kapsel a 150 mg 2 gange dagligt. Patienter med lav tromboembolisk risiko og høj blødningsrisiko kan efter lægens individuelle skøn behandles med en dagligt dosis på 220 mg som 1 kapsel a 110 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.4).

Patienter i alderen 80 år eller derover bør behandles med en dagligt dosis på 220 mg som 1 kapsel a 110 mg 2 gange dagligt, grundet en øget risiko for blødning i denne population.

Da nedsat nyrefunktion kan optræde hyppigt hos ældre (> 75 år), bør kreatininclearance (CrCL) vurderes før påbegyndelse af behandling med Pradaxa for at udelukke patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/ml). Hos ældre i behandling med Pradaxa bør nyrefunktionen vurderes mindst én gang årligt eller oftere efter behov, såsom i kliniske situationer, hvor der er mistanke om et fald i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering og samtidig behandling med visse typer anden medicin) (se pkt 4.3,4.4 og 5.2).

Patienter med risiko for blødning (SPAF, DVT/LE)

Patienter med øget blødningsrisiko (se pkt 4,4; 4,5; 5,1 og 5,2) bør klinisk nøje overvåges (for tegn på blødning eller anæmi). Dosisjustering bør overvejes, efter vurdering af de potentielle fordele og risici for den enkelte patient. En koagulationstest (se pkt. 4.4) kan hjælpe til at identificere patienter med øget blødningsrisiko som følge af høj dabigatraneksponering. Når for høj dabigatraneksponering er identificeret hos patienter med høj risiko for blødning, anbefales en dosis på 220 mg som 1 kapsel a 110 mg 2 gange dagligt. Ved klinisk relevant blødning skal behandlingen afbrydes.

For patienter med gastritis, esophagitis, eller gastroøsofageal refluks kan en dagligt dosis på 220 mg som 1 kapsel a 110 mg 2 gange dagligt overvejes, grundet forhøjet risiko for alvorlig blødning fra mave-tarm systemet (se pkt. 4.4).

Vurdering af nyrefunktionen (SPAF, DVT/LE)

Alle patienter:

- Før påbegyndelse af behandling med Pradaxa bør nyrefunktionen vurderes ved beregning af kreatininclearance (CrCL) for at ekskludere patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL

- < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Pradaxa er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.
- Under behandlingen bør nyrefunktionen vurderes, hvis der opstår kliniske situationer med mistanke om fald i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller ved samtidig behandling med visse andre lægemidler)

Yderligere krav hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion og hos patienter over 75 år:

- Under behandling med Pradaxa bør nyrefunktionen vurderes mindst en gang årligt eller oftere, hvis der opstår kliniske situationer med mistanke om, at der kan indtræde et fald eller en forringelse i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller samtidig behandling med visse andre lægemidler)

Metoden, der blev anvendt til at estimere nyrefunktionen (CrCL i ml/min) under den kliniske udvikling af Pradaxa, var Cockcroft-Gault-metoden (se pkt. 4.2 i produktresuméet for Pradaxa 75 mg).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion (SPAF, DVT/LE)

Pradaxa er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL) < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCL 50–80 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30–50 ml/min) er den anbefalede dosis af Pradaxa også 300 mg som 1 kapsel a 150 mg 2 gange dagligt. Til patienter med høj blødningsrisiko bør dosisreduktion til 220 mg som 1 kapsel a 110 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2) dog overvejes. Tæt klinisk overvågning anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Samtidig behandling med Pradaxa og svage til moderate P-glykoprotein(P-gp)-inhibitorer, f.eks. amiodaron, kinidin eller verapamil (SPAF, DVT/LE)

Ingen dosisreduktion ved samtidig behandling med amiodaron eller kinidin (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Dosis bør reduceres til 220 mg som 1 kapsel a 110 mg 2 gange dagligt hos patienter, der samtidig får dabigatranetexilat og verapamil (se pkt. 4.4 og 4.5). I denne situation bør Pradaxa og verapamil tages på samme tid.

Vægt (SPAF, DVT/LE)

Ingen dosisjustering vurderet ud fra tilgængelige kliniske og kinetiske data (se pkt. 5.2), men for patienter med en kropsvægt < 50 kg anbefales tæt klinisk overvågning (se pkt. 4.4).

Køn (SPAF, DVT/LE)

Ingen dosisjustering vurderet ud fra tilgængelige kliniske og kinetiske data (se pkt 5.2).

Nedsat leverfunktion (SPAF, DVT/LE)

Patienter med forhøjede levertal > 2 gange øvre normalgrænse (ULN) var udelukket fra primærstudierne. Der er således ingen erfaringer med behandling, hvorfor Pradaxa ikke kan anbefales til denne delpopulation af patienter (se pkt. 4.4 og 5.2). Nedsat leverfunktion og anden leversygdom, som forventes at have indvirkning på overlevelsen, er kontraindiceret (se pkt. 4.3)

Behandlingsskift (SPAF, DVT/LE)

Fra Pradaxa til parenteral antikoagulans

Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste dabigatran-dosis, før man skifter til en parenteral antikoagulans (se pkt. 4.5).

Fra parenteral antikoagulans til Pradaxa

Seponer den parenterale antikoagulans og start dabigatranetexilat 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste parenterale dosis samtidig med seponering ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra Pradaxa til vitamin K-antagonist (VKA)

Starttidspunkt for VKA baseres på CrCL:

- CrCL ≥ 50 ml/min, start VKA 3 dage før ophør med Pradaxa
- CrCL ≥ 30 - < 50 ml/min, start VKA 2 dage før ophør med Pradaxa

INR-måling som mål for VKAs effekt kan først anvendes mindst 2 dage efter, Pradaxa er blevet seponeret, idet Pradaxa kan øge INR. Indtil da bør INR-værdier tolkes med forsigtighed.

Fra vitamin K-antagonist (VKA) til Pradaxa

Behandling med VKA stoppes. Pradaxa-behandling startes når INR er $< 2,0$.

Kardiovertering (SPAF, DVT/LE)

Patienter kan forblive på Pradaxa i forbindelse med kardiovertering

Pædiatrisk population (SPAF)

Det er ikke relevant for den pædiatriske population at anvende Pradaxa til indikationen forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli ved NVAF.

Pædiatrisk population (DVT/LE)

Pradaxas sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Glemte dosis (SPAF, DVT/LE)

En glemte dosis kan tages op til 6 timer før næste doseringstidspunkt. Fra 6 timer før næste planlagte dosis skal den glemte dosis ikke tages.

Der må ikke tages dobbeltdosis som erstatning for glemte doser.

Administration (SPAF, DVT/LE)

Pradaxa kapslen kan tages med eller uden mad. Kapslen skal sluges hel med et glas vand for at lette passagen til mavesækken.

Patienterne bør informeres om, at kapslerne ikke må åbnes, da dette kan øge risikoen for blødning (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svært nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min) (se pkt. 4.2)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand, der betragtes som en betydende risikofaktor for en større blødning. Dette kan inkludere aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration, maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmarvsskade, nylig hjerne-, rygmarvs- eller øjenoperation, nylig intrakraniell blødning, øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse malformationer, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter
- Samtidig behandling med en anden antikoagulant, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoxaparin, dalteparin osv.), heparinderivater (fondaparinux osv.), oral antikoagulant (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.) undtagen under specifikke omstændigheder ved skift af antikoagulant behandling (se pkt. 4.2), eller når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt venekateter eller arteriekateter (se pkt. 4.5)
- Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol eller dronedaron (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklapper, der kræver behandling med antikoagulant (se pkt. 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat leverfunktion

Patienter med forhøjede levertal > 2 gange øvre normalgrænse var udelukket fra de primære studier. Der er således ingen erfaringer med behandling, hvorfor Pradaxa ikke kan anbefales til denne population.

Risiko for blødning

Dabigatranetexilat bør anvendes med forsigtighed ved tilstande med en øget risiko for blødning og ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen ved at hæmme trombocytaggregationen. Blødning kan forekomme uden specifikt fokus under behandling med dabigatran. Et uforklarligt fald i hæmoglobin og / eller hæmatokrit eller blodtryk bør føre til udredning for en evt. blødningskilde.

Ved livstruende eller ukontrolleret blødning, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke dabigatrans antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot Praxbind (idarucizumab) tilgængelig (se pkt. 4.9).

Plasmakoncentration af dabigatran kan øges af visse faktorer, såsom nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min), alder over 75 år, lav legemsvægt < 50 kg eller samtidig behandling med en svag til moderat P-gp-inhibitor (f.eks. amiodaron, kinidin og verapamil). (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2).

Samtidig behandling med ticagrelor øger eksponeringen for dabigatran og kan medføre farmakodynamisk interaktion, hvilket kan resultere i en øget blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

I et studie om forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAf, var dabigatranetexilatbehandling forbundet med en højere frekvens af alvorlig gastrointestinal (GI) blødning, som var statistisk signifikant for dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt. Denne øgede risiko blev set hos ældre (≥ 75 år). Behandling med acetylsalicylsyre (ASA), clopidogrel eller nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) eller tilstedeværelsen af esophagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks, øger risikoen for gastrointestinal blødning. Til disse atrieflimrenpatienter bør overvejes at give en dosis på 220 mg dabigatran som 1 kapsel a 110 mg 2 gange dagligt og følge dosisrekommendationerne i pkt. 4.2 . Administrationen af en PPI kan overvejes for at forebygge gastrointestinal blødning.

Samtidig behandling med selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI) eller selektive serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI) kan være forbundet med en øget risiko for blødning (se pkt. 4.5).

Tæt klinisk overvågning (mhp. tegn på blødning eller anæmi) anbefales i hele behandlingsperioden, især hvis der er flere risikofaktorer (se pkt. 5.1).

I tabel 1 er anført faktorer, der kan øge blødningsrisikoen – se også Kontraindikationer, pkt. 4.3.

Tabel 1: Faktorer, der kan øge blødningsrisikoen

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder \geq 75 years
Faktorer, der øger dabigatran-plasmaniveauet	<p><u>Betydende:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderat nedsat nyrefunktion (30-50 ml/min CrCL) • Samtidig administration af P-gp-inhibitorer (hvoraf nogle er kontraindiceret, se pkt. 4.3 og 4.5) <p><u>Mindre betydende:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lav legemsvægt (< 50 kg)
Farmakodynamiske interaktioner	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • NSAID • Clopidogrel • SSRI eller SNRI • Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen • antikoagulantia
Sygdomme / procedurer med speciel blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser • Trombocytopeni eller funktionelle trombocyttaggregation defekter • Nylig biopsi, større traume • Bakteriel endocarditis • Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks

Forekomst af læsioner, tilstande, procedurer og/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID, antitrombotiske midler, SSRI og SNRI, se pkt. 4.5), der i signifikant grad øger risikoen for en større blødning, kræver en omhyggelig afvejning af fordele og ulemper. Pradaxa bør kun gives, hvis fordelene opvejer risikoen for blødning.

Der er ikke behov for rutinemæssig monitorering af behandlingen med Pradaxa. Måling af dabigatran-relateret antikoagulation kan dog være en hjælp til at undgå for høj eksponering for dabigatran ved tilstedeværelse af yderligere risikofaktorer. INR-værdien er upålidelig hos patienter i behandling med Pradaxa, og der er rapporteret falsk positive INR-stigninger. Derfor bør der ikke foretages INR-måling. Fortyndet trombintid (dTT), ecarin-koagulationstid (ECT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) kan give nyttig information, men testene er ikke standardiserede, og resultaterne skal tolkes med forsigtighed (se pkt. 5.1).

I tabel 2 er anført koagulationstest-grænseværdier lige inden næste dosis (ved *trough* = dal-værdi), der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko (se pkt. 5.1).

Tabel 2: Koagulationstest-grænseværdier lige inden næste dosis (ved *trough* = dal-værdi), der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko.

Test (<i>trough</i> -værdi)	Indikation
	SPAF og DVT/LE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x gange øvre normalgrænse]	3
aPTT [x gange øvre normalgrænse]	2
INR	Bør ikke udføres

Patienter, som udvikler akut nyresvigt, skal stoppe behandling med Pradaxa (se pkt. 4.3).

Data for patienter < 50 kg er begrænsede (se pkt. 5.2).

I tilfælde af alvorlig blødning, skal behandlingen seponeres, og årsagen til blødningen skal undersøges (se pkt. 4.9).

Lægemidler, der kan øge risikoen for blødning, bør ikke gives samtidigt med Pradaxa eller bør gives med særlig opmærksomhed samtidigt med Pradaxa (se pkt. 4.5).

Behandling af akut iskæmisk apopleksi med fibrinolytika

Det kan overvejes at anvende fibrinolytika ved behandling af akut apopleksi, hvis patientens dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger den øvre værdi af det lokalt definerede normalområde.

Interaktion med P-gp-induktorer

Plasmakoncentrationen af dabigatran forventes at falde ved samtidig administration med P-gp-induktorer (såsom rifampicin, perikon (*Hypericum perforatum*), carbamazepin eller phenytoin) og bør derfor undgås (se pkt. 4.5 og 5.2).

Kirurgi og indgreb

Dabigatranbehandling kan eventuelt pauseres hos patienter, der skal opereres eller undergå invasive procedurer, eftersom der er en øget risiko for blødning.

Der bør udvises forsigtighed, når behandlingen midlertidigt afbrydes pga. interventioner, og graden af antikoagulation bør overvåges. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan udskillelsen af dabigatran være forlænget (se pkt. 5.2). Dette bør tages i betragtning forud for alle procedurer, og en koaguleringsstest (se pkt. 4.4 og 5.1) kan hjælpe med at afgøre, om hæmostasen stadig er nedsat.

Akutte operationer/akutte procedurer

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Når det er nødvendigt hurtigt at modvirke den antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot Praxbind (idarucizumab) tilgængelig.

Når dabigatrans antikoagulerende virkning reverteres, udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom. Behandling med Pradaxa kan genoptages 24 timer efter administration af Praxbind (idarucizumab), hvis patienten er klinisk stabil, og der er opnået tilstrækkelig hæmostase.

Subakutte operationer/indgreb

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Hvis muligt, bør operation/indgreb udsættes i mindst 12 timer efter sidste dosis. Hvis operation ikke kan udsættes, kan der være en øget risiko for blødning, som skal indgå i overvejelserne om nødvendigheden af intervention (se pkt 4.2 om kardiovertering).

Elektiv kirurgi

Hvis muligt, bør Pradaxa seponeres mindst 24 timer før invasive/kirurgiske procedurer. Det bør overvejes at seponere Pradaxa 2-4 dage før operation hos patienter med øget risiko for blødning eller

ved større operationer, hvor komplet hæmostase kan være påkrævet. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan udskillelsen af dabigatran være forlænget. Dette bør tages i betragtning forud for alle procedurer.

Tabel 3 opsummerer seponeringsreglerne før invasive/kirurgiske procedurer.

Tabel 3: Seponeringsregler før invasive/kirurgiske procedurer

Nyrefunktion (CrCL i ml/min)	Estimeret halveringstid (timer)	Stop dabigatran før elektiv kirurgi	
		Høj blødningsrisiko eller større kirurgisk indgreb	Standardrisiko
≥ 80	~ 13	2 dage før	24 timer før
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 dage før	1-2 dage før
≥ 30-< 50	~ 18	4 dage før	2-3 dage før (> 48 timer)

Spinal anæstesi/epidural anæstesi/lumbalpunktur

Procedurer, som f.eks. spinal anæstesi, kan kræve en helt upåvirket hæmostatisk funktion.

Der kan være en øget risiko for spinalt eller epiduralt hæmatom i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktur og ved langvarig brug af epidural katetre. Efter fjernelse af et kateter skal der gå mindst 2 timer før administration af den første dosis dabigatranetexilat. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinalt eller epiduralt hæmatom.

Post-operative fase

Behandling med dabigatranetexilat bør genstartes så hurtigt som muligt efter den invasive procedure eller det kirurgiske indgreb, forudsat at den kliniske situation tillader det, og tilstrækkelig hæmostase er blevet etableret.

Patienter med risiko for blødning eller patienter med risiko for overeksponering, især patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-50 ml/min), bør behandles med forsigtighed (se pkt 4,4 og 5,1).

Patienter med høj risiko for død i forbindelse med operation, og hvor væsentlige risikofaktorer for udvikling af tromboemboli er til stede

Der er begrænsede data for dabigatrans virkning og sikkerhed i disse patienter, og der bør udvises forsigtighed ved behandling.

Myokardieinfarkt (SPAF)

I fase III-studiet RE-LY (se pkt. 5.1) var risikoen for myokardieinfarkt (MI) overordnet 0,82; 0,81 og 0,64 % pr. år for dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt, for dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt og for warfarin, henholdsvis en numerisk stigning i relativ risiko for dabigatran på 29 % og 27 % i forhold til warfarin. Uanset behandling blev den højeste risiko for myokardieinfarkt set i de følgende undergrupper og med samme relative risiko: Patienter med tidligere myokardieinfarkt, patienter ≥ 65 år med enten diabetes eller koronararteriesygdom, patienter med venstre ventrikel uddrivningsfraktion < 40 %, og patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter i samtidig behandling med ASA plus clopidogrel eller clopidogrel alene blev desuden set en højere risiko for myokardieinfarkt.

Myokardieinfarkt (DVT/LE)

I de 3 aktivt-kontrollerede studier blev der rapporteret en højere frekvens af MI hos patienter, der fik dabigatranetexilat, end hos dem, der fik warfarin; i de to korterevarende studier RE-COVER and RE-

COVER II henholdsvis 0,4 % vs. 0,2 % og i det længerevarende RE-MEDY-studie 0,8 % vs. 0,1 %. Stigningen var statistisk signifikant i sidstnævnte studie ($p=0,022$).

I RE-SONATE-studiet, som sammenlignede dabigatranetexilat med placebo, var frekvensen af MI 0,1% for patienter i dabigatranetexilat-armen og 0,2% for patienter i placebo-armen.

Patienter med aktiv kræft (DVT/LE)

Virkning og sikkerhed er ikke klarlagt for DVT/LE-patienter med aktiv kræft.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antikoagulantia og trombocytfunctions hæmmere

Der er ingen eller kun begrænset erfaring med følgende behandlinger givet samtidig med Pradaxa, hvor en øget risiko for blødning eventuelt kan forekomme: Antikoagulantia, såsom ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (LMWH) og heparinderivater (fondaparinux, desirudin), trombolytika og vitamin K-antagonister, rivaroxaban eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.3) og trombocytfunctions hæmmere såsom GPIIb/IIIa-receptor-antagonister, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor, dextran og sulfinpyrazon (se pkt. 4.4).

I fase III-studiet RE-LY er der begrænsede data om administration sammen med andre orale eller parenterale antikoagulantia hos patienter med atrieflimren. Studiet viser, at risikoen for en større blødning øges med ca. 2,5 gange for både dabigatran og warfarin, hovedsageligt i forbindelse med skift fra en antikoagulant til en anden (se pkt 4.3).

UFH kan gives efter behov i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter (se pkt. 4.2 og 4.4).

Clopidogrel og ASA: Fra fase III-studiet RE-LY (se pkt. 5.1) viser data, at samtidig administration af trombocyt hæmmerne ASA eller clopidogrel ca. fordobler risikoen for en alvorlig blødning for både dabigatranetexilat og warfarin (se pkt. 4.4).

Clopidogrel: I et fase I-studie med unge, raske mænd medførte samtidig administration yderligere forlængelse af kapillær blødning i forhold til clopidogrel monoterapi. Hertil kommer, at dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ og koagulationsparametrene for dabigatrans virkning eller hæmningen af trombocyt aggregationen som målestok for clopidogrels virkning, forblev stort set uændret når kombinationsbehandling blev sammenlignet med de respektive mono-terapi. Ved en initialdosis på 300 mg eller 600 mg clopidogrel steg dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ med omkring 30-40 % (se pkt. 4.4) (se også underafsnit om ASA nedenfor).

ASA: Virkningen af samtidig administration på blødningsrisikoen, blev undersøgt i et fase II-studie, hvor samtidig indtagelse af ASA blev givet randomiseret til patienter med atrieflimren. Baseret på logistisk regressionsanalyse, kan samtidig indtagelse af ASA og 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt øge blødningsrisikoen fra 12 % til 18 % henholdsvis 24 % med 81 mg henholdsvis 325 mg ASA (se pkt. 4.4).

NSAID: Korttidsbehandling med NSAID-præparater for perioperativ analgesi har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når det administreres samtidigt med dabigatranetexilat. Langtidsbehandling med NSAID viste i RE-LY-studiet en øget blødningsrisiko på ca. 50 % for både dabigatranetexilat og warfarin. Pga. risikoen for blødning, især med NSAID med en halveringstid >12 timer, anbefales der derfor nøje observation for tegn på blødning (se pkt. 4.4).

LMWH: Samtidig anvendelse af LMWH, såsom enoxaparin er ikke specifikt blevet undersøgt. Efter skift fra 3-dages behandling med 40 mg enoxaparin s.c. én gang dagligt 24 timer efter den sidste dosis af enoxaparin, var eksponeringen for dabigatran lidt lavere end efter administration af kun dabigatranetexilat (enkelt dosis på 220 mg). Efter forudgående behandling med enoxaparin sås en

højere anti-FXa/FIIa aktivitet for dabigatran i forhold til behandling med dabigatranetexilat alene. Dette anses for en carry-over-effekt af enoxaparinbehandlingen, og betragtes ikke som klinisk relevant. Der var ikke andre dabigatran relaterede anti-koagulation test, der var ændret væsentligt ved forbehandling med enoxaparin.

Interaktioner knyttet til dabigatranetexilats og dabigatrans metaboliske profil

Dabigatranetexilat og dabigatran metaboliseres ikke via cytokrom P450-systemet og har ingen virkning *in vitro* på humane CYP-enzymet. Der forventes derfor ingen dertil relaterede lægemiddelinteraktioner med dabigatran.

Transporter-interaktioner

P-gp-inhibitorer

Dabigatranetexilat er et substrat for efflukstransporteren P-gp. Samtidig administration af P-gp-inhibitorer (såsom amiodaron, verapamil, kinidin, ketoconazol, dronedaron, clarithromycin og ticagrelor) forventes at resultere i en øget dabigatran plasmakoncentration.

Hvis ikke andet er udtrykkeligt beskrevet, bør der være tæt klinisk overvågning (nøje observation for tegn på blødning eller anæmi), når dabigatran gives samtidig med stærke P-gp-inhibitorer. En koagulationstest kan hjælpe til at identificere patienter med øget blødningsrisiko som følge af øget dabigatran eksponering (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Følgende potente P-gp-inhibitorer er kontraindicerede: Systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol og dronedaron (se pkt. 4.3). Samtidig administration af tacrolimus anbefales ikke. Forsigtighed bør udvises ved brug af svage til moderate P-gp-inhibitorer (f.eks. amiodaron, posaconazol, kinidin, verapamil og ticagrelor) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ketoconazol: Efter en enkelt oral ketoconazoldosis på 400 mg øgedes $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} for dabigatran med henholdsvis 138 % og 135 %, og efter gentagne orale doser på 400 mg ketoconazol dagligt med henholdsvis 153 % og 149 %. Tid til maksimal koncentration, terminal halveringstid og *mean residence time* (MRT) påvirkedes ikke af ketoconazol (se pkt. 4.4). Samtidig behandling med systemisk ketoconazol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Dronedaron: Ved samtidig behandling med dabigatranetexilat og 400 mg dronedaron steg dabigatran $AUC_{0-\infty}$ - og C_{max} -værdierne henholdsvis ca. 2,4 og 2,3 gange (+136 % og 125 %) efter gentagen dosering to gange dagligt og ca. 2,1 og 1,9 gange (+114 % og 87 %) efter en enkelt dosis på 400 mg. Dabigatrans terminale halveringstid og den renale clearance påvirkedes ikke af dronedaron. Efter enkeltdosis og gentagne doser af dronedaron 2 timer efter dabigatran steg dabigatran- $AUC_{0-\infty}$ henholdsvis 1,3 og 1,6 gange. Samtidig behandling med dronedaron er kontraindiceret.

Amiodaron: Ved samtidig indtagelse af Pradaxa og 600 mg amiodaron som enkeltdosis, forblev absorptionsgraden og absorptionshastigheden af amiodaron og dets aktive metabolit DEA praktisk taget uændret. AUC og C_{max} for dabigatran var øget med hhv. ca. 60 % og 50 %.

Interaktionsmekanismen er ikke fuldstændig klarlagt. I lyset af den lange halveringstid for amiodaron kan lægemiddelinteraktion forekomme i flere uger efter ophør med amiodaron (se pkt. 4.2 og 4.4). Tæt klinisk overvågning anbefales, når dabigatranetexilat gives samtidig med amiodaron og især, hvis der forekommer blødning, specielt hos patienter med en let til moderat nedsat nyrefunktion.

Kinidin: Dabigatranetexilat blev givet 2 gange dagligt i 3 konsekutive dage, på dag 3 enten alene eller samtidig med kinidin, som blev doseret med 200 mg hver anden time op til i alt 1.000 mg. Ved samtidig administration steg AUC_{τ} , steady state og C_{max} , *steady state* for dabigatran i gennemsnit med henholdsvis 53 % og 56 % (se pkt. 4.2 og 4.4). Tæt klinisk overvågning anbefales, når dabigatranetexilat gives samtidigt med kinidin og især, hvis der forekommer blødning, specielt hos patienter med en let til moderat nedsat nyrefunktion.

Verapamil: C_{\max} og AUC af dabigatran øgedes ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat (150 mg) og oral verapamil, men omfanget af denne ændring afhænger af administrationstidspunktet og verapamil formule-ringen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Den største stigning i dabigatraneksponering sås ved første dosis af en verapamiltablet med umiddelbar frigivelse af aktiv stoffet, givet en time før dabigatranetexilat-indtagelse (stigning i C_{\max} med omkring 180 % og i AUC med omkring 150 %). Effekten blev progressivt mindsket ved administration af en verapamilformulering med forlænget frigivelse (stigning i C_{\max} med omkring 90 % og i AUC med omkring 70 %) eller ved *steady state* for verapamil (stigning i C_{\max} med omkring 60 % og i AUC med omkring 50 %).

Hos patienter også i behandling med verapamil, bør dosis af Pradaxa reduceres til 220 mg som 1 kapsel a 110 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.2). Tæt klinisk overvågning anbefales ved kombination med verapamil, især ved forekomst af blødning og især hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Ved indtagelse af verapamil 2 timer efter indtagelse af dabigatranetexilat, blev der ikke observeret nogen betydningsfuld interaktion (stigning i C_{\max} med omkring 10 % og i AUC med omkring 20 %). Dette kan forklares ved, at absorptionen af dabigatran sker indenfor 2 timer (se pkt. 4.4).

Clarithromycin: Hos raske frivillige, blev der observeret en stigning i AUC med omkring 19 % og i C_{\max} med omkring 15 %, når clarithromycin (500 mg 2 gange dagligt) blev givet sammen med dabigatranetexilat, uden dette havde indflydelse på den kliniske sikkerhed. Imidlertid kan en klinisk relevant interaktion ikke udelukkes hos patienter, som samtidig får dabigatran og clarithromycin. Tæt monitorering, specielt hvis der forekommer blødning, især hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, er nødvendig, når dabigatran-etexilat kombineres med clarithromycin.

Ticagrelor: Administration af en enkelt dosis af 75 mg dabigatranetexilat og en initialdosis af ticagrelor på 180 mg medførte en stigning i AUC og C_{\max} for dabigatran på hhv. 1,73 og 1,95 gange (+73 % og +95 %). Efter multiple doser af 90 mg ticagrelor 2 gange dagligt blev eksponeringen for dabigatran øget 1,56 og 1,46 gange (+56 % og +46 %) for hhv. C_{\max} og AUC.

Ved samtidig administration af en initialdosis på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatranetexilat (i *steady state*) steg $AUC_{\tau,ss}$ og C_{\max} for dabigatran henholdsvis 1,49 gange og 1,65 gange (+49 % og +65 %) sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Når en initialdosis på 180 mg ticagrelor blev givet 2 timer efter 110 mg dabigatranetexilat (i *steady state*), blev forøgelsen af dabigatran- $AUC_{\tau,ss}$ og C_{\max} reduceret 1,27 gange og 1,23 gange (+27% og +23%) sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Forskudt indtagelse på 2 timer anbefales ved opstart af ticagrelor med en initialdosis på 180 mg.

Ved samtidig behandling med 90 mg ticagrelor dagligt (vedligeholdelsesdosis) og 110 mg dabigatranetexilat steg den korregerede dabigatran- $AUC_{\tau,ss}$ og $-C_{\max}$, henholdsvis 1,26 gange og 1,29 gange sammenlignet med dabigatranetexilat givet alene.

Følgende potente P-gp-inhibitorer er ikke blevet klinisk undersøgt, men ud fra *in vitro*-resultaterne kan en lignende effekt som med ketoconazol forventes:
Itraconazol og ciclosporin, som er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

In vitro viser tacrolimus en hæmmende effekt på P-gp, som svarer til effekten af itraconazol og ciclosporin. Samtidig behandling med dabigatranetexilat og tacrolimus er ikke undersøgt klinisk. Dog antyder begrænsede kliniske data med et andet P-gp-substrat (everolimus), at tacrolimus hæmmer P-gp i mindre grad end potente P-gp-inhibitorer. På baggrund af disse data, frarådes samtidig administration med tacrolimus.

Også posaconazol hæmmer i nogen grad P-gp, men det er ikke undersøgt klinisk. Ved samtidig administration af Pradaxa og posaconazol bør udvises forsigtighed.

P-gp-induktorer

Samtidig indtagelse af P-gp-induktorer (såsom rifampicin, perikon (*Hypericum perforatum*), carbamazepin eller phenytoin) forventes at resultere i nedsatte dabigatran-koncentrationer og bør undgås (se pkt 4.4 og 5.2).

Rifampicin: Ved præmedicinering med induktoren rifampicin i en dosis på 600 mg én gang dagligt i 7 dage sås et fald i C_{max} og i AUC af dabigatran på henholdsvis 65,5 % og 67 %. Efter seponering af rifampicin aftog induktorstyringen resulterende i en dabigatraneksponering tæt på referenceværdien på 7. dagen. Efter yderligere 7 dage sås ingen øget biotilgængelighed.

Andre lægemidler, der kan påvirke P-gp

Proteaseinhibitorer, inklusive ritonavir og dets kombinationer med andre protease inhibitorer, påvirker P-gp (enten som inhibitor eller som induktor). De er ikke blevet undersøgt, og samtidig behandling med Pradaxa kan derfor ikke anbefales.

P-gp-substrater

Digoxin: I et studie med 24 raske, hvor Pradaxa blev givet samtidigt med digoxin, så man ingen ændringer i eksponeringen af digoxin og ingen klinisk relevante ændringer i eksponeringen af dabigatran.

Samtidig administration af selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRIer) eller selektive serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRIer)

I RE-LY-studiet øgede SSRI og SNRI risikoen for blødning i alle behandlingsarmene.

Gastrisk pH

Pantoprazol: Ved samtidig indtagelse af Pradaxa og pantoprazol så man et fald i dabigatran-AUC på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehæmmere (PPI) blev givet sammen med Pradaxa i kliniske studier, og samtidig PPI behandling syntes ikke at reducere virkningen af Pradaxa.

Ranitidin: Samtidig indtagelse af ranitidin og Pradaxa havde ingen klinisk relevant virkning på omfanget af dabigatran-absorptionen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder / Kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder bør undgå at blive gravide, mens de er i behandling med dabigatranetexilat.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for mennesker.

I dyrestudier blev der observeret en påvirkning af fertiliteten i hundyr med færre implantationer og et øget præimplantationstab ved doser på 70 mg/kg (5 gange højere plasmaeksponering end hos patienter). Der observeredes ingen andre påvirkninger af fertiliteten hos hundyr. Der observeredes ingen påvirkning af fertiliteten hos handyr. Hos rotter og kaniner sås nedsat fostervægt og embryoføtal levedygtighed samt en stigning i føtale afvigelser ved doser, der var toksiske for moderdyret (5 til 10 gange højere plasmaeksponering end hos patienter). I det præ- og postnatale studie sås en øget føtal mortalitet ved doser, der var toksiske for moderdyrene (en dosis svarende til en plasmaeksponering 4 gange højere end observeret hos patienter).

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelig data for behandling af gravide kvinder med dabigatranetexilat. Der er påvist reproduktionstoksicitet ved dyrestudier (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

Pradaxa bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er på tvingende indikation.

Amning

Der findes ingen kliniske data for effekten af Pradaxa på nyfødte, der ammes. Amningen skal indstilles, mens der behandles med Pradaxa.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pradaxa påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I alt 12.042 patienter blev behandlet med dabigatranetexilat i fase III-registreringsstudiet til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren. Af disse blev 6.059 behandlet med 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt, mens 5.983 blev behandlet med 110 mg 2 gange dagligt.

I alt 2.553 patienter var inkluderet i sikkerhedsanalysen af dabigatranetexilat i de to aktivt-kontrollerede DVT/LE-behandlingsstudier RE-COVER og RE-COVER II. Alle patienter fik dabigatranetexilatdosis på 150 mg 2 gange dagligt. I analysen er medtaget bivirkninger fra første indtagelse af dabigatranetexilat eller warfarin efter ophør af parenterel behandling (kun oral behandlingsperiode). Dette inkluderer alle bivirkninger, som forekom i løbet af behandling med dabigatran. For warfarin er alle bivirkninger inkluderet med undtagelse af de bivirkninger, der forekom i den overlappende periode mellem warfarin og parenterel behandling.

I alt blev 2.114 patienter behandlet i det aktivt-kontrollerede DVT/LE-forebyggelsesstudie RE-MEDY og det placebo-kontrollerede DVT/LE-forebyggelsesstudie RE-SONATE. Alle patienter fik 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt.

Af patienter med atrieflimren behandlet for at forebygge apopleksi og systemisk emboli (langvarig behandling i op til 3 år) oplevede 22 % bivirkninger, og 14 % af patienter behandlet for DVT/LE samt 15 % af patienter i forebyggende behandling for DVT/LE, oplevede bivirkninger.

De oftest rapporterede bivirkninger er blødninger, der forekommer hos cirka 16,6 % af atrieflimrenpatienterne behandlet for at forebygge apopleksi og systemisk emboli og hos 14,4 % af patienterne behandlet langvarigt for DVT/LE. Derudover forekom blødning hos 19,4 % af patienterne i DVT/LE-forebyggelsesstudiet RE-MEDY og hos 10,5 % af patienterne i DVT/LE-forebyggelsesstudiet RE-SONATE.

Patientpopulationerne behandlet for de 3 indikationer er ikke sammenlignelige, og blødningerne fordelt over flere organklasser (SOC), er en kortfattet beskrivelse af alvorlige og alle blødninger, og derfor opdelt efter indikation, angivet i tabel 5, 6, 7 og 8 nedenfor.

Selvom det forekom sjældent i kliniske studier, er der set alvorlig eller svær blødning, der uafhængigt af placering kan have invaliderende, livstruende eller dødelig udgang.

Tabeloversigt af bivirkninger

Tabel 4: Bivirkninger registreret i studiet for primær forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren, samt studier for behandling af DVT/LE og forebyggelse af recidiverende DVT/PE. Bivirkningerne er opstillet i henhold til SOC (systemorgan klasse) og hyppighed i henhold til følgende klassifikation: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til, $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4: Bivirkninger

Systemorganklasse/ Standardbetegnelse		DVT/LE – behandling og forebyggelse af recidiver
Blod og lymfesystem		
Anæmi	Almindelig	Ikke almindelig
Nedsat hæmoglobin	Ikke almindelig	Ikke kendt
Trombocytopeni	Ikke almindelig	Sjælden
Nedsat hæmatokrit	Sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet		
Lægemiddeloverfølsomhed	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Udslæt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaction	Sjælden	Sjælden
Angioødem	Sjælden	Sjælden
Urticaria	Sjælden	Sjælden
Bronkospasme	Ikke kendt	Ikke kendt
Nervesystemet		
Intrakraniell blødning	Ikke almindelig	Sjælden
Vaskulære sygdomme		
Hæmatom	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Blødning	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Næseblod	Almindelig	Almindelig
Hæmoptyse	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen		
Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig
Abdominalsmarter	Almindelig	Ikke almindelig
Diarré	Almindelig	Ikke almindelig
Dyspepsi	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Almindelig	Ikke almindelig
Rektal blødning	Ikke almindelig	Almindelig
Blødning fra hæmoroider	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mavesår, inklusive øsofagealt ulcus	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Gastroøsofagitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Gastroøsofageal refluks sygdom	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Dysfagi	Ikke almindelig	Sjælden
Lever og galdeveje		
Unormal leverfunktion/unormal leverfunktionstest	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet alanin-aminotransferase	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet aspartat- aminotransferase	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Sjælden	Ikke almindelig
Hyperbilirubinæmi	Sjælden	Ikke kendt

Hud og subkutane væv		
Blødning i huden	Almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Hæmartrose	Sjælden	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje		
Urogenital blødning, inklusive hæmaturi	Almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Blødning ved injektionsstedet	Sjælden	Sjælden
Blødning omkring kateter	Sjælden	Sjælden
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		
Traumatisk blødning	Sjælden	Ikke almindelig
Blødning fra incisionsstedet	Sjælden	Sjælden

Blødning

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF)

Tabel 5 viser blødninger opdelt på alvorlige og alle blødninger i det pivotale studie, der undersøgte forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

Tabel 5 Blødningsrelaterede hændelser fra et studie, der undersøgte forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter	6.015	6.076	6.022
Alvorlig blødning	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniel blødning	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
GI blødning	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Letal blødning	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Mindre blødning	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Alle blødninger	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)

Alvorlig blødning blev defineret til at omfatte mindst et af følgende kriterier:

Blødning forbundet med en reduktion i hæmoglobin på mindst 20 g / l eller medfører en transfusion af mindst 2 enheder af blod eller pakkede celler.

Symptomatisk blødning i et kritisk område eller organ: intraokulær, intrakraniel, intraspinal eller intramuskulær med kompartment syndrom, retroperitoneal blødning, intra-artikulær blødning eller pericardial blødning.

Alvorlig blødning blev klassificeret som livstruende, hvis et eller flere af følgende kriterier var opfyldt:

Letal blødning; symptomatisk intrakraniel blødning; fald i hæmoglobin på mindst 50 g / l; transfusion af mindst 4 enheder blod eller pakkede celler; en blødning i forbindelse med hypotension, som kræver brug af intravenøs inotropiske agenser eller en blødning, der nødvendiggjorde kirurgisk indgreb.

Patienter randomiseret til 110 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt eller 150 mg 2 gange dagligt, havde en signifikant lavere risiko for livstruende blødning og intrakraniel blødning i forhold til warfarin behandlede [$p < 0,05$]. For begge doser af dabigatranetexilat var der også en statistisk signifikant lavere forekomst af alle blødninger. Patienter randomiseret til 110 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt havde en signifikant lavere risiko for alvorlige blødninger sammenlignet med warfarin (*hazard ratio* 0,81 [$p = 0,0027$]). Patienter randomiseret til 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt havde en signifikant højere risiko for alvorlige gastrointestinale blødninger sammenlignet med warfarin (*hazard ratio* 1,48 [$p = 0,0005$]). Denne virkning sås primært hos patienter ≥ 75 år.

Den kliniske fordel ved dabigatran i forhold til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli og nedsat risiko for intrakraniel blødning sammenlignet med warfarin er bevaret på tværs af individuelle subgrupper, f.eks. nedsat nyrefunktion, alder og samtidig behandling med medicin såsom trombocythæmmere eller P-gp-inhibitorer. Mens visse patient delpopulationer har en øget risiko for alle alvorlige blødninger, ved behandling med antikoagulantia, er der for dabigatran en øget risiko for gastrointestinal blødning ved dabigatran, som typisk ses inden for de første 3-6 måneder af behandlingen.

Behandling af DVT og LE og forebyggelse af tilbagevendende DVT og LE hos voksne (DVT/LE-behandling)

Tabel 6 viser blødninger forekommet under behandling af DVT og LE i de poolede data fra registreringsstudierne RE-COVER og RE-COVER II, hvor forekomsten af de primære sikkerhedsendepunkter alvorlig blødning, alvorlig (MBE) eller klinisk relevant blødning (CRBE) og alle blødninger var signifikant lavere end for warfarin ved et nominelt alfa-niveau på 5 %.

Tabel 6: Blødninger forekommet under behandling af DVT og LE i studierne RE-COVER og RE-COVER II

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin	<i>Hazard ratio vs. warfarin</i> (95 % konfidensinterval)
Patienter inkluderet i sikkerhedsanalysen	2.456	2.462	
Alvorlig blødning	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniel blødning	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Alvorlig GI blødning	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,96)
Livstruende blødning	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Alvorlig blødning/klinisk relevant blødning	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Alle blødninger	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Alle GI blødninger	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

De anførte blødningshændelser inkluderer alle blødninger registreret fra første indtagelse af dabigatranetexilat eller warfarin efter ophør af parenteral behandling (kun oral behandlingsperiode). For dabigatran inkluderer det alle blødninger, som forekom i løbet af behandling med dabigatran. For warfarin gør det samme sig gældende med undtagelse af de blødninger, der forekom i den overlappende periode mellem warfarin og parenteral behandling.

Definitionen af alvorlig blødning (*major bleeding event*, MBE) fulgte anbefalingerne fra *the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. En blødning blev kategoriseret som en MBE, hvis mindst et af følgende kriterier var opfyldt:

- Letal blødning.
- Symptomatisk blødning i et kritisk område eller organ, såsom intrakraniel, intraspinal, intraokulær, retroperitoneal, intraartikulær eller perikardial eller intramuskulær med kompartment-syndrom. For at en blødning i et kritisk område eller kritisk organ kan klassificeres som MBE, skal den kunne tilknyttes en symptomatisk klinisk tilstand.
- Blødning forårsaget af et fald i hæmaglobin på 20 g/l (1,24 mmol/l) eller mere eller medførende transfusion af 2 eller flere enheder fuldblod eller røde blodceller.

Tabel 7 viser blødninger forekommet i registreringsstudiet RE-MEDY, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE. Forekomsten af visse blødninger (MBE/CRBE; enhver blødning) var signifikant lavere ved et nominelt alfa-niveau på 5 % hos patienter, som fik dabigatranetexilat, sammenlignet med patienter behandlet med warfarin.

Tabel 7: Blødninger forekommet under behandling af DVT og LE i studiet RE-MEDY

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin	Hazard ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)
Behandlede patienter	1.430	1.426	
Alvorlig blødning	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniel blødning	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig GI-blødning	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Ikke mulig at beregne*
Livstruende blødning	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig blødning/klinisk relevant blødning	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Alle blødninger	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Alle GI-blødninger	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR er ikke mulig at beregne, da der ikke forekom nogen hændelse i denne kohort/behandling

Definitionen af alvorlig blødning (major bleeding event, MBE) fulgte anbefalingerne fra *the International Society on Thrombosis and Haemostasis*, som beskrevet under RE-COVER og RE-COVER II.

Tabel 8 viser blødninger forekommet i registreringsstudiet RE-SONATE, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE. Hyppigheden af MBE/CRBE og hyppigheden af enhver blødning var signifikant lavere ved et nominelt alfa-niveau på 5% ved placebo, sammenlignet med dabigatranetexilat.

Tabel 8: Blødninger forekommet under forebyggelse af DVT og LE i studiet RE-SONATE

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Placebo	Hazard ratio vs. placebo (95 % konfidensinterval)
Behandlede patienter	684	659	
Alvorlig blødning	(0,3 %)	0	Ikke mulig at beregne*
Intrakraniel blødning	0	0	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig GI-blødning	2 (0,3 %)	0	Ikke mulig at beregne*
Livstruende blødning	0	0	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig blødning/klinisk relevant blødning	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Alle blødninger	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Alle GI-blødninger	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR er ikke mulig at beregne, da der ikke forekom nogen hændelse i nogen af behandlingerne.

Definitionen af MBE fulgte anbefalingerne fra *the International Society on Thrombosis and Haemostasis*, som beskrevet under RE-COVER og RE-COVER II.

Myokardieinfarkt

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med nonvalvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer (SPAF).

I RE-LY-studiet var den årlige rate af myokardieinfarkt numerisk øget fra 0,64 % (warfarin) til 0,82 % (dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt) / 0,81 % (dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt) (se pkt. 5.1).

Behandling af DVT og LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE).

I de 3 aktivt-kontrollerede studier rapporteredes en højere frekvens af MI hos patienter, der fik dabigatranetexilat, end hos patienter, der fik warfarin: 0,4 % vs. 0,2 % i de korterevarende RE-

COVER- og RE-COVER II-studier, og 0,8 % vs. 0,1 % i det længerevarende RE-MEDY-studie. Stigningen var statistisk signifikant i dette studie ($p=0,022$).

I RE-SONATE-studiet, som sammenlignede dabigatranetexilat med placebo, var risikoen for MI 0,1 % for patienter, der fik dabigatranetexilat, og 0,2 % for patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (DVT/LE)

I alt 9 unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med diagnosen primær VTE indgik i det kliniske studie 1160.88; de fik en oral initialdosis af dabigatranetexilat på 1,71 (± 10 %) mg/kg kropsvægt. Baseret på koncentrationen af dabigatran, bestemt ved fortyndet trombintid og klinisk evaluering, blev dosis justeret til en måldosis af dabigatranetexilat på 2,14 (± 10 %) mg/kg kropsvægt. I studiet oplevede 2 patienter (22,1 %) lette behandlingsrelaterede bivirkninger (gastrosofageal reflux/abdominal smerter; abdominalt ubehag) og 1 patient (11,1 %) oplevede en ikke-relateret alvorlig bivirkning (tilbagevendende VTE i benet) i post-behandlingsperioden > 3 dage efter ophør af dabigatranetexilatbehandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Doser af dabigatranetexilat ud over det anbefalede udsætter patienten for forøget risiko for blødning.

I tilfælde af mistanke om overdosis, kan koagulationstest hjælpe til at påvise en evt. blødningsrisiko (se pkt 4.4 og 5.1). En kalibreret kvantitativ dTT test eller gentagne dTT målinger kan medvirke til at estimere forventede tidspunkter for, hvornår dabigatrankoncentrationen når bestemte niveauer (se pkt. 5.1), også i tilfælde, hvor yderligere foranstaltninger, f.eks. dialyse er blevet indledt.

Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af Pradaxa-behandling. I tilfælde af blødningskomplikationer skal behandlingen seponeres og kilden til blødningen undersøges. Da dabigatran hovedsageligt udskilles via nyrerne skal tilstrækkelig diurese opretholdes. Afhængigt af den kliniske tilstand bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og erstatning af blodtab, foretages efter den ordinerende læges skøn.

I tilfælde, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke Pradaxas antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot Praxbind (idarucizumab), som modvirker Pradaxas farmakodynamiske virkning, tilgængelig (se pkt 4.4).

Koagulationsfaktor-koncentrater (aktiveret eller ikke-aktiveret) eller rekombinant faktor VIIa kan overvejes. Der er nogen eksperimentel evidens, der understøtter, at ovennævnte præparater kan revertere dabigatrans antikoagulerende virkning. Der er dog kun meget få data om anvendeligheden i kliniske situationer og om den potentielle risiko for rebound tromboemboli. Koagulationstest kan blive upålidelige efter administration af ovenstående koagulationsfaktor-koncentrater. Testresultaterne bør tolkes med forsigtighed. Det bør tillige overvejes at administrere trombocyt-koncentrater ved trombocytopeni, eller hvis langtidsvirkende trombocyt-hæmmere har været anvendt. Al symptomatisk behandling skal gives ud fra lægens vurdering.

I tilfælde af større blødninger bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert.

Da der er en lav proteinbinding, kan dabigatran fjernes ved dialyse, men der forligger begrænset klinisk erfaring fra de kliniske studier, der kan demonstrere nytten heraf (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: direkte trombin-hæmmere, ATC-kode: B01AE07

Virkningsmekanisme

Dabigatranetexilat er et lav-molekylært prodrug, som ikke udviser nogen farmakologisk aktivitet. Efter oral indtagelse absorberes dabigatranetexilat hurtigt og omdannes til dabigatran via esterasekatalyseret hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel, direkte trombin-hæmmer, og er den i plasma aktive del af lægemidlet. Da trombin (serinprotease) fremmer ændringen af fibrinogen til fibrin i koagulationskaskaden, vil en hæmning af trombin forhindre udviklingen af tromber. Dabigatran hæmmer også frit trombin, fibrinbundet trombin og trombininduceret trombocyttaggregation.

Farmakodynamisk virkning

In vivo- og *ex vivo*-dyrestudier i forskellige trombose-dyremodeller har vist, at dabigatran efter intravenøs administration har antitrombotisk effekt og antikoagulerende aktivitet, og det samme er påvist for dabigatranetexilat efter oral indtagelse.

Man har i fase II-studier fundet en klar korrelation mellem dabigatran-koncentrationen i plasma og graden af antikoagulerende effekt. Dabigatran forlænger trombintiden (TT), ECT og aPTT.

Den kalibrerede kvantitative fortyndede TT- (dTT-) test giver en estimeret dabigatran-plasmakoncentration, der kan sammenlignes med de forventede dabigatran-plasmakoncentrationer. Når den kalibrerede dTT-analyse angiver en dabigatran-plasmakoncentration på eller under grænsen for kvantificering, bør yderligere en koagulationsanalyse overvejes såsom TT, ECT eller aPTT. ECT kan give et direkte mål for aktiviteten af direkte trombinhæmmere.

Den vidt udbredte test for aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) giver en tilnærmet angivelse for den opnåede antikoagulerende virkning ved behandling med dabigatran. Følsomheden af aPTT-testen er dog begrænset, og testen er ikke anvendelig til præcis kvantificering af den antikoagulerende virkning - især ikke ved høje dabigatran-plasmakoncentrationer. Selvom høje aPTT-værdier bør tolkes med forsigtighed, indikerer en høj aPTT værdi, at patienten er antikoaguleret.

Generelt kan det antages, at disse mål for antikoagulationsaktiviteten kan reflektere dabigatran-niveauerne og være en hjælp til vurdering af blødningsrisikoen. Det vil sige, at en overskridelse af 90-percentilen for dabigatran-*trough*-niveauerne eller for en koagulationsanalyse - såsom aPTT målt ved *trough* (se grænseværdier for aPTT i pkt. 4.4, tabel 2) - anses for at være forbundet med en øget blødningsrisiko.

Steady-state (ved 2 gange dagligt dosering) angivet som geometrisk gennemsnitsværdi af peak-plasmakoncentrationen målt ca. 2 timer efter indtagelse af 150 mg 2 gange dagligt dabigatranetexilat var 175 ng/ml, med et interval på 117-275 ng/ml (25.-75. percentil). Dabigatrans geometriske gennemsnits *trough*-koncentration, målt om morgenen ved slutningen af et doseringsinterval (dvs. 12 timer efter aftendosen på 150 mg dabigatran), var i gennemsnit 91,0 ng/ml, med et interval på 61,0-143 ng/ml (25.-75. percentil).

For patienter med NVAF, der fik 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli, gjaldt følgende:

- 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) var ca. 200 ng/ml,
- en ECT ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis), forhøjet ca. 3 gange i forhold til den øvre normalgrænse, svarer til 90-percentilen for den observerede ECT-forlængelse på 103 sekunder,
- en aPTT-ratio, der er større end 2 gange den øvre normalgrænse (aPTT-forlængelse på ca. 80 sekunder), ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) svarer til 90-percentilen for observationerne.

Hos patienter i behandling for DTV og LE med 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt var den geometriske gennemsnits-*trough*-koncentration, målt i løbet af 10-16 timer efter dosering, i slutningen af dosisintervallet (dvs. 12 timer efter aftendosis på 150 mg dabigatran), 59,7 ng/ml med et interval på 38,6-94,5 ng/ml (25-75-percentil). For behandling af DVT og LE med dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt gjaldt følgende:

- 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) var ca. 146 ng/ml,
- en ECT ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) forhøjet ca. 2,3 gange i forhold til *baseline*, svarer til 90-percentilen for den observerede ECT-forlængelse på 74 sekunder,
- 90-percentilen for aPTT ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) var 62 sekunder, hvilket er 1,8 gange længere end ved *baseline*.

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter i forebyggende behandling for recidiverende DVT og LE med 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt.

Klinisk virkning og sikkerhed (SPAF)

Forebyggelse af apopleksi og SEE hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer

Den kliniske evidens for effekten af dabigatranetexilat er fra RE-LY-studiet (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) et multicenter, multinationalt, randomiseret parallel gruppestudier med 2 blandede doser af dabigatranetexilat (110 mg og 150 mg 2 gange dagligt) sammenlignet med open-label warfarin hos patienter med atrieflimren med moderat til høj risiko for apopleksi og SE. Det primære mål med dette studie var at fastslå, om dabigatranetexilat var non-inferior til warfarin i at reducere forekomsten af det sammensatte endepunkt af apopleksi og SE. Statistisk superioritet blev også analyseret.

I RE-LY-studiet blev i alt 18.113 patienter randomiseret. Disse havde en gennemsnitsalder på 71,5 år og en gennemsnitlig CHADS₂ score på 2,1. I patientpopulationen var 64 % mænd, og 70 % var kaukasiske og 16 % asiatiske. For patienter randomiseret til warfarin var den gennemsnitlige tid til opnået terapeutisk niveau (TTR) (INR 2-3) 64,4 % (median TTR 67 %).

RE-LY-studiet viste, at dabigatranetexilate 110 mg 2 gange dagligt er non-inferior til warfarin ved forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren og medfører en reduceret risiko for intrakraniell blødning, totalblødning og alvorlige blødninger. En dosis på 150 mg 2 gange dagligt reducerer signifikant risikoen for iskæmisk og hæmorrhagisk apopleksi, vaskulær død, intrakraniell blødning og totalblødning i forhold til warfarin. Antallet af alvorlige blødninger med denne dosis var sammenligneligt med warfarin. Antallet af myokardieinfarkter var med dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt og 150 mg 2 gange dagligt lidt forhøjet, når sammenlignet med warfarin (*hazard ratio* 1,29, *p*=0,0929 og *hazard ratio* 1,27, *p*=0,1240, henholdsvis). Med en forbedret overvågning af INR vil de observerede fordele ved dabigatranetexilat aftage i forhold til warfarin.

Tabel 9-11 viser i detaljer de vigtigste resultater i den samlede population:

Table 9: Opgørelse af første forekomst af apopleksi eller systemisk emboli (primært endepunkt) i studiesperioden i RE-LY.

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter, N	6,015	6,076	6,022
Apopleksi og/eller systemisk emboli			
Forekomst (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
p value superiority	p=0,2721	p=0,0001	

% refererer til den årlige event rate

Tabel 10: Opgørelse af første forekomst af iskæmisk eller hæmoragisk apopleksi i løbet af studiesperioden i RE-LY.

	Dabigatranetexilate 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter	6,015	6,076	6,022
Apopleksi			
Forekomst (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,91 (0,74-1,12)	0,64 (0,51-0,81)	
p-værdi	0,3553	0,0001	
Systemisk emboli			
Forekomst (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med. warfarin (95 % CI)	0,71 (0,37-1,38)	0,61 (0,30-1,21)	
p-værdi	0,3099	0,1582	
Iskæmisk apopleksi			
Forekomst (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	1,13 (0,89-1,42)	0,76 (0,59- 0,98)	
p-værdi	0,3139	0,0351	
Hæmoragisk apopleksi			
Forekomst (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,31 (0,17-0,56)	0,26 (0,14-0,49)	
p-værdi	0,0001	< 0,0001	

% refererer til den årlige event rate

Tabel 11: Opgørelse af dødsfald uanset årsag (all cause mortality) og kardiovaskulær mortalitet i studiesperioden i RE-LY.

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter	6.015	6.076	6.022
Dødsfald uanset årsag			
Forekomst (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,91 (0,80-1,03)	0,88 (0,77-1,00)	
p-værdi	0,1308	0,0517	
Vaskulær mortalitet			
Forekomst (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,90 (0,77-1,06)	0,85 (0,72-0,99)	
p-værdi	0,2081	0,0430	

% refererer til den årlige event rate

Tabel 12-13 viser resultater af de primære sikkerhedsendepunkter i relevante delpopulationer:

For de primære endepunkter, apopleksi og systemisk emboli fandt man for alle delpopulationer (såsom alder, vægt, køn, nyrefunktion, etnicitet, mv.) samme risikoreduktion sammenlignet med warfarin.

Table 12: *Hazard* ratio og 95 % CI for apopleksi/systemisk emboli i delpopulationer

Endepunkt	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt vs. warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt vs. warfarin
Alder (år)		
< 65	1,10 (0,64-1,87)	0,51 (0,26-0,98)
65 ≤ og < 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 ≤ og < 50	0,89 (0,61-1,31)	0,48 (0,31-0,76)
50 ≤ og < 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)

Alder havde en indvirkning på det primære sikkerhedsendepunkt alvorlig blødning. Den relative risiko for blødning ved behandling med dabigatran sammenlignet med warfarin var større med stigende alder. Den relative risiko var størst hos patienter ≥ 75 år. Samtidig behandling med trombocythæmmerne ASA eller clopidogrel ca. fordobler MBE-raterne for både dabigatranetexilat og warfarin. Der var ingen signifikant indvirkning på behandlingseffekten mellem subgrupper af forskellig nyrefunktionsstatus og CHADS₂-score.

Tabel 13: Hazard ratio og 95 % CI for alvorlige blødninger i delpopulationer

Endepunkt	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt vs. warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt vs. warfarin
Alder (år)		
< 65	0,32 (0,18- 0,57)	0,35 (0,20-0,61)
65 ≤ og < 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 ≤ og < 50	1,02 (0,79-1,32)	0,94 (0,73-1,22)
50 ≤ og < 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)
Brug af ASA	0,84 (0,69-1,03)	0,97 (0,79-1,18)
Brug af clopidogrel	0,89 (0,55-1,45)	0,92 (0,57-1,48)

RELY-ABLE (langtids-multicenterstudie med fortsat dabigatranbehandling for patienter med atrieflimren, som havde fuldført RE-LY-studiet)

Opfølgingsstudiet for RE-LY (RELY-ABLE) indsamlede yderligere sikkerhedsoplysninger fra en gruppe patienter i fortsat behandling med samme dosis dabigatranetexilat som i RE-LY studiet. Patienter kunne inkluderes i RELY-ABLE, hvis de ikke havde afbrudt studiemedicinen permanent efter sidste RE-LY-besøg. De inkluderede patienter fortsatte med samme dobbeltblindede dabigatranetexilatdosis i op til 43 måneder efter RE-LY (samlet gennemsnitlig opfølgning RE-LY + RELY-ABLE var 4,5 år). 5.897 patienter blev inkluderet, svarende til 49 % af de dabigatranbehandlede patienter i RE-LY og til 86 % af de RELY-ABLE-inkluderbare patienter. Gennem de yderligere 2,5 års behandling i RELY-ABLE, med en maksimal eksponering på over 6 år (total eksponering i RELY + RELY-ABLE) bekræftedes langtids-sikkerhedsprofilen for dabigatranetexilat for begge studiedoser, hhv. 110 mg to gange dagligt og 150 mg to gange dagligt. Der observeredes ikke nye bivirkninger. Hyppigheden af alvorlig blødning og andre blødningstilfælde var i overensstemmelse med den, der blev set i RE-LY.

Pædiatrisk population (SPAF)

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Pradaxa hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved forebyggelse af tromboemboliske tilfælde (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

Etnicitet (SPAF)

Der er ingen klinisk relevant etnisk forskel mellem kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske og kinesiske patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed (DVT/LE-behandling)

Behandling af DVT og LE hos voksne (DVT/LE-behandling)

Virkning og sikkerhed hos patienter med akut DVT og/eller LE blev undersøgt i to multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, parallelgruppe, duplicat-studier, RE-COVER og RE-COVER II. Disse studier sammenlignede dabigatranetexilat (150 mg 2 gange dagligt) med warfarin (behandlingsmål INR 2,0-3,0). Det primære mål var, om dabigatranetexilat var non-inferior i forhold til warfarin til reduktion af forekomsten af det sammensatte primære endepunkt, recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE og relateret død indenfor den 6 måneder lange behandlingsperiode.

I alt 5.153 patienter blev randomiseret i de poolede RE-COVER og RE-COVER II-studier, og 5.107 patienter blev behandlet.

I behandlingperioden på 174,0 dage med fast dabigatrandosis blev koagulationen ikke monitoreret. Patienter randomiseret til warfarin var i det terapeutiske interval (INR 2,0 til 3,0) i gennemsnit 60,6 % af tiden.

Studierne viste, at dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt er non-inferior til warfarin non-inferioritet for RE-COVER og RE-COVER II var 3,6 i risiko forskel og 2,75 for *hazard* ratio

Tabel 14: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE summen af DVT og/eller LE) for de poolede studier RE-COVER og RE-COVER II indtil slutningen af efterbehandlingperioden.

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Behandlede patienter	2.553	2.554
Recidiverende symptomatisk VTE og VTE-relateret død	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
<i>Hazard</i> ratio vs warfarin (95 % konfidensinterval)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundære virkningsendepunkter		
Recidiverende symptomatisk VTE og død uanset årsag	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % konfidensinterval	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatisk DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % konfidensinterval	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatisk LE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % konfidensinterval	0,70; 1,54	0,67; 1,49
VTE-relateret død	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % konfidensinterval	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Død uanset årsag	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % konfidensinterval	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Etnisk oprindelse (DVT/LE-behandling)

Der er ingen klinisk relevant etnisk forskel mellem kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske og kinesiske patienter.

Pædiatrisk population (DVT/LE-behandling)

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Pradaxa i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til DVT/LE-behandling (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

Farmakokinetiske og -dynamiske parametre blev undersøgt i et open-label studie af sikkerhed og tolerance hos 9 unge raske (12 til < 18 år), der fik dabigatranetexilat 2 gange dagligt i 3 sammenhængende dage (i alt 6 doser) umiddelbart efter afslutning af standard-antikoagulans-behandling. Alle patienter fik initialt 1,71 (\pm 10 %) mg/kg kropsvægt dabigatranetexilat (80 % af voksendosis på 150 mg/70 kg justeret i forhold til patientens vægt). Ud fra koncentrationen af dabigatran og en klinisk evaluering blev dosis efterfølgende justeret til måldosis af dabigatranetexilat på 2,14 (\pm 10 %) mg/kg kropsvægt (100 % af voksendosis justeret i forhold til patientens vægt). Hos denne lille gruppe af unge var dabigatranetexilat kapsler tilsyneladende tolereret, idet kun 2 patienter rapporterede tre lette og kortvarige gastrointestinale bivirkninger. 72 timer efter behandlingsstart (formodet dabigatran-*trough*-niveau ved *steady state* eller tæt på *steady state*-betingelser) var koagulationen kun en smule forlænget med henholdsvis en aPTT med maksimum 1,60 gange, ECT

1,86 gange og Hemoclot[®] TT (Anti-FIIa) 1,36 gange. Plasmakoncentrationen af dabigatran ved slutdoser på mellem 100 mg og 150 mg (gennemsnitsdosis normaliseret ved total dabigatran-plasmakoncentration på 0,493 ng/ml/mg), observeret efter 72 timer, var relativt lave, mellem 32,9 ng/ml og 97,2 ng/ml.

Klinisk virkning og sikkerhed (forebyggelse af DVT/LE)

Forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne

I 2 randomiserede, dobbeltblinde, parallelgruppe-studier indgik tidligere antikoagulansbehandlede patienter. I RE-MEDY, som er et warfarinkontrolleret studie, indgik patienter tidligere behandlet i 3 til 12 måneder og med behov for yderligere antikoagulansbehandling og i RE-SONATE, som er et placebokontrolleret studie, indgik patienter tidligere behandlet i 6 til 18 måneder med vitamin K-antagonist.

Formålet med RE-MEDY-studiet var at sammenligne virkning og sikkerhed af oral dabigatranetexilat (150 mg 2 gange dagligt) overfor warfarin (behandlingsmål for INR: 2,0-3,0) ved langtidsbehandling og forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE. I alt randomiseredes 2.866 patienter, og 2.856 patienter blev behandlet. Varigheden af dabigatranetexilat-behandlingen varierede fra 6 til 36 måneder (gennemsnit 535,0 dage). Patienter randomiseret til warfarin var i det terapeutisk interval (INR 2,0-3,0) i gennemsnit 64,9 % af tiden.

RE-MEDY viste, at behandling med dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt er non-inferior i forhold til warfarin; non-inferioritetsmargin: 2,85 for *hazard* ratio og 2,8 i risiko-forskel.

Tabel 15: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) indtil afslutning af post-behandlingsperioden for RE-MEDY-studiet.

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Behandlede patienter	1.430	1.426
Recidiverende symptomatisk VTE og VTE-relateret død	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
<i>Hazard</i> ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)	1,44 (0,78; 2,64)	
Non-inferioritetsmargin	2,85	
Patienter med bivirkning ved 18 måneder	22	17
Samlet risiko ved 18 måneder (%)	1,7	1,4
Risikoforskel vs. Warfarin (%)	0,4	
95 % konfidensinterval		
Non-inferioritetsmargin	2,8	
Sekundære virkningsendepunkter		
Recidiverende symptomatisk VTE og død uanset årsag	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % konfidensinterval	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatisk DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % konfidensinterval	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatisk LE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % konfidensinterval	0,34; 1,28	0,11; 0,82
VTE-relateret død	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Død uanset årsag	17 (1,2 %)	19 (1,3%)
95 % konfidensinterval	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Formålet med RE-SONATE-studiet var at vurdere dabigatranetexilats superioritet overfor placebo ved forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE hos patienter tidligere behandlet med VKA i 6 til 18 måneder. Den tilsigtede behandling var 6 måneders dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt uden behov for monitorering.

RE-SONATE viste, at dabigatranetexilat var superior overfor placebo til forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT/LE inklusive uforklarlig død i behandlingsperioden ($p < 0,0001$), med en risikoreduktion på fra 5,6 % til 0,4 % (relativ risikoreduktion på 92 % baseret på *hazard* ratio). Alle sekundære analyser og sensitivitetsanalyser af det primære endepunkt og alle sekundære endepunkter viste, at dabigatranetexilat var superior overfor placebo

RE-SONATE-studiet inkluderede en opfølgende observationsperiode på 12 måneder efter endt behandling. Virkningen af dabigatranetexilat blev fastholdt, hvilket indikerer, at der efterfølgende var en virkning af dabigatranetexilat i 12 måneder. Der blev ikke observeret nogen *rebound*-effekt. Ved afslutningen af observationsperioden havde 6,9 % af de dabigatranbehandlede patienter haft en VTE mod 10,7 % af patienterne i placebogruppen (*hazard* ratio 0,61 (95 % CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tabel 16: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) indtil afslutningen af post-behandlingsperioden for RE-SONATE studiet.

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Placebo
Behandlede patienter	681	662
Recidiverende symptomatisk VTE og VTE-relateret død	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Hazard ratio vs. placebo (95 % konfidensinterval)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-værdi for superioritet	< 0,0001	
Sekundærevirkningsendepunkter		
Recidiverende symptomatisk VTE og død uanset årsag	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % konfidensinterval	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatisk DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % konfidensinterval	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatisk LE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,82	1,16; 3,52
VTE-relateret død	0 (0)	0 (0)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Uforklarlig død	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Død uanset årsag	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Etnisk oprindelse (SPAF)

Der er ingen klinisk relevant etnisk forskel mellem kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske og kinesiske patienter.

Pædiatrisk population (DVT/LE-behandling)

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Pradaxa i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til DVT/LE-behandling (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

Kliniske studier med forebyggelse af tromboemboli hos patienter med kunstige hjerteklapper:

Et fase II-studie undersøgte dabigatranetexilat og warfarin hos i alt 252 patienter, som enten:

- nyligt havde fået udskiftet en hjerteklap (i forbindelse med det aktuelle hospitalsophold) eller
- for mere end 3 måneder siden har fået udskiftet en hjerteklap

Der blev observeret flere tromboemboliske hændelser (hovedsageligt apopleksi og symptomatisk/asymptomatisk hjerteklaptrombose) og flere blødningstilfælde ved behandling med dabigatranetexilat end med warfarin. Hos de nyligt opererede patienter blev der overvejende set større blødninger som hæmoragiske perikardie-effusioner, specielt hos patienter, som startede behandling med dabigatranetexilat hurtigt (på dag 3) efter udskiftning af hjerteklap (se pkt. 4.3).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration omdannes dabigatranetexilat hurtigt og fuldstændigt til den i plasma aktive form dabigatran. Den væsentligste metaboliske reaktion er en esterasekatalyseret hydrolyse af prodrugtet dabigatranetexilat til det aktive molekyle dabigatran. Den absolutte biotilgængelighed af dabigatran efter oral indtagelse af Pradaxa var ca. 6,5 %.

Efter oral administration af Pradaxa til raske frivillige ses en hurtig stigning i plasmakoncentrationen og C_{\max} opnås i løbet af 0,5-2,0 timer efter administration.

Absorption

Absorptionen af dabigatranetexilat 1-3 timer efter afsluttet operation, påvistes i et absorptionsstudie at være relativt langsom sammenlignet med det, man så hos raske frivillige. Studiet viste tillige en jævn plasmakoncentrationstids-kurve uden store stigninger i den maksimale plasmakoncentration. C_{\max} blev opnået 6 timer efter administration i den postoperative fase pga. faktorer som fx anæstesi, gastrointestinal parese og kirurgiske eftervirkninger, uafhængigt af den orale lægemiddelformulering. Et andet studie viste, at langsom og forsinket absorption normalt kun ses på operationsdagen. De efterfølgende dage er absorptionen af dabigatran hurtig med C_{\max} opnået 2 timer efter lægemiddeladministration.

Mad påvirker ikke biotilgængeligheden af dabigatranetexilat, men forsinker tiden til maksimum-koncentration i plasma med 2 timer.

Den orale biotilgængelighed kan være øget med 75 % efter en enkelt dosis og med 37 % ved *steady state* efter gentagne doser, hvis pellets indtages uden HPMC-kapselskallen i forhold til indtagelse af en hel kapsel. For at undgå en utilsigtet øget biotilgængelighed af dabigatranetexilat bør HPMC-kapslerne derfor altid indtages uåbnede, og patienterne bør oplyses om ikke at åbne kapslerne for at indtage pellets alene (f.eks. drysse dem over maden eller hælde dem i drikkevarer) (se pkt. 4.2.).

Distribution

Proteinbinding af dabigatran er lav (34-35 %) og koncentrationsuafhængig. Distributionsvolumen var 60-70 l, hvilket overstiger mængden af den samlede kropsvæske og antyder en moderat vævsdistribution af dabigatran.

C_{\max} og AUC var dosisproportionale. Plasmakoncentration for dabigatran viste en biekspontiel nedbrydning med en middel halveringstid på 11 timer hos raske ældre. Efter gentagen indtagelse observeredes en terminal halveringstid på 12-14 timer. Halveringstiden ($T_{1/2}$) var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges ved nedsat nyrefunktion, som vist i tabel 17.

Metabolisme og elimination

Metabolisering og elimination af dabigatran blev undersøgt hos raske, mænd efter en enkelt intravenøs dosis radioaktivt mærket dabigatran. Efter en intravenøs dosis blev radioaktiviteten stammende fra dabigatran primært udskilt med urinen (85 %). Udskillelse gennem fæces udgjorde ca. 6 % af den administrerede dosis. 168 timer efter administration lå genindvindingen af den samlede radioaktivitet på 88-94 % af den administrerede dosis.

Dabigatran konjugeres under dannelse af farmakologisk aktive acylglucuronider. Der findes fire positionelle isomerer, 1-O, 2-O, 3-O og 4-O-acylglucuronid, som hver tegner sig for mindre end 10 % af den samlede dabigatran i plasma. Kun med meget sensitive analytiske metoder kunne der identificeres spor af andre metabolitter. Dabigatran udskilles primært i uændret form med urinen med en hastighed på ca. 100 ml/min, svarende til den glomerulære filtrationshastighed.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

I fase-I studier var eksponering (AUC) af dabigatran efter oral administration af Pradaxa er ca. 2,7 gange højere hos frivillige med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30-50 ml/min) end hos dem uden nedsat nyrefunktion.

Hos nogle få frivillige med svært nedsat nyrefunktion (CrCL 10-30 ml/min) var eksponeringen (AUC) af dabigatran ca. 6 gange højere og halveringstiden ca. 2 gange længere end det, man så hos en population uden nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Table 17: Halveringstid for total dabigatran hos raske og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

glomerulær filtrationshastighed (CrCL) [ml/min]	gMean (gCV %; range) halveringstid [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2(15,3 %; 21,6-35,0)

Derudover blev dabigatraneksponering (ved *trough* og *peak*) vurderet i et prospektivt, open-label, randomiseret, farmakokinetisk studie hos NVAF-patienter med svært nedsat nyrefunktion (defineret som kreatininclearance [CrCL] 15-30 ml/min), der fik dabigatranetexilat 75 mg to gange dagligt. Dette behandlingsregime førte til en geometrisk gennemsnitlig *trough*-koncentration på 155 ng/ml (gCV 76,9 %), målt straks før administration af den næste dosis, og til en geometrisk gennemsnitlig *peak*-koncentration på 202 ng/ml (gCV 70.6 %), målt to timer efter administration af den sidste dosis.

Elimination af dabigatran ved hæmodialyse blev undersøgt hos 7 patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) uden atrielflimren. Dialysen blev udført med en dialysatgennemstrømningshastighed på 700 ml/min, var af fire timers varighed og med en blodgennemstrømningshastighed på enten 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Dette resulterede i en reduktion af dabigatrankoncentrationerne på henholdsvis 50 % og 60 %. Mængden af aktivt stof, der fjernes ved dialyse, er proportional med blodgennemstrømningshastigheden op til en blodgennemstrømningshastighed på 300 ml/min. Dabigatrans antikoagulationsaktivitet aftog med faldende plasmakoncentration, og proceduren havde ingen indvirkning på de farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold.

Den mediane CrCl i RE-LY var 68,4 ml/min. Hos næsten halvdelen (45,8 %) af RE-LY patienterne var CrCl > 50- < 80 ml/min. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl mellem 30–50 ml/min) havde i gennemsnit mellem 2,29 gange og 1,81 gange højere præ- og post-dosis dabigatran-plasmakoncentrationer, i forhold til patienter uden nedsat nyrefunktion (CrCl ≥ 80 ml/min).

Den gennemsnitlige CrCL i RE-COVER-studiet var 100,4 ml/min. 21,7 % havde let nedsat nyrefunktion (CrCL > 50 - < 80 ml/min), og 4,5 % havde moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 ml/min). Patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion havde ved *steady state* gennemsnitligt henholdsvis 1,8 gange og 3,6 gange højere dabigatran-*trough*-koncentration lige før dosering af dabigatran sammenlignet med patienter med CrCL > 80 ml/min. Tilsvarende værdier for CrCL sås i RE-COVER II.

Den gennemsnitlige CrCL i RE-MEDY- og RE-SONATE-studierne var henholdsvis 99,0 ml/min og 99,7 ml/min. Henholdsvis 22,9 % og 22,5 % af patienterne havde CrCL > 50-< 80 ml/min, og henholdsvis 4,1 % og 4,8 % havde CrCL mellem 30 og 50 ml/min i RE-MEDY- og RE-SONATE-studierne.

Ældre patienter

Specifikke farmakokinetiske fase I-studier viste, at hos ældre er AUC 40-60 % større og C_{max} mere end 25 % højere end hos unge.

Alderens indflydelse på dabigatrans kinetik blev bekræftet i RE-LY-studiet med en cirka 31 % højere *trough*-koncentration for patienter ≥ 75 år og med omkring 22 % lavere *trough*-koncentration hos patienter < 65 år sammenlignet med patienter mellem 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Man så ingen ændring i dabigatran-eksponering hos 12 patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) sammenlignet med 12 kontrolpersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

Vægt

For patienter, der vejer > 100 kg, var *trough*-koncentrationen 20 % lavere sammenlignet med patienter på 50-100 kg. For de fleste patienter (80,8 %), der vejede \geq 50-100 kg sås ingen forskellig indvirkning. (se pkt. 4.2 og 4.4). For patienter < 50 kg er kun begrænsede data tilgængelige.

Køn

AF-patienter måltes i gennemsnit hos kvinder 30 % højere *trough* og post-dosis koncentrationer. Der anbefales ingen dosisjustering (se pkt. 4.2).

Etnisk oprindelse

Der er ikke observeret klinisk relevante inter-etniske forskelle i dabigatrans kinetik eller dynamik mellem kaukasiske, afro-amerikanske, latin-amerikanske, japanske eller kinesiske patienter.

Farmakokinetiske interaktioner

Dabigatranetexilat, som er et prodrug, er substrat for efflukstransportereren P-gp, hvilket ikke er tilfældet for dabigatran. Derfor har man undersøgt betydningen af samtidig behandling med P-gp-transporter-inhibitorer (amiodaron, verapamil, clarithromycin, kinidin, dronedaron, ticagrelor og ketoconazol) og induktorer (rifampicin) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

In vitro-interaktionsstudier viste ingen hæmning eller induktion af de vigtigste isoenzymer af cytokrom P450. Dette er bekræftet i *in vivo*-studier med raske frivillige, som ikke viste interaktion mellem dabigatran og følgende aktive stoffer: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-gp-transporterinteraktion) og diclofenac (CYP2C9).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ud fra konventionelle prækliniske studier for sikkerhed, gentagen dosistoksicitet og genotoksicitet ses ikke nogen speciel risiko for mennesker.

De virkninger, der blev observeret i de udførte toksiske studier med gentagen indtagelse skyldtes udelukkende dabigatrans store farmakodynamiske effekt.

Der blev observeret en påvirkning af fertiliteten hos hundyr ved et fald i implantationer og en øgning i præimplantationstab ved doser på 70 mg/kg (5 gange plasmaeksposeringen hos patienter). Hos rotter og kaniner sås et fald i fostervægt og levedygtighed samt en stigning i foster-variation ved doser, der var giftige for moderdyret (5 til 10 gange plasmaeksposeringen hos patienterne). I det præ- og postnatale studier sås en stigning i fostermortalitet ved doser, der var toksiske for moderdyret (en dosis, der svarer til en plasmaeksposering 4 gange højere end observeret hos patienter).

Der var ingen tegn på tumorigent potentiale i livslange-studier med mus og rotter ved dabigatrandoser op til 200 mg/kg.

Den aktive del af dabigatranetexilatmesilat, dabigatran, nedbrydes ikke i miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

- vinsyre
- akaciegummi
- hypromellose
- dimeticon 350
- talcum
- hydroxypropylcellulose

Kapselskal

- carrageenan
- kaliumchlorid
- titandioxid (E 171)
- indigocarmin (E 132)
- hypromellose (HPMC-kapselskal)

Sort tryksværte

- shellac
- sort jernoxid (E 172)
- kaliumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

Blister og beholder: 3 år

Når beholderen er åbnet, skal kapslerne anvendes inden for 4 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blister:

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Beholder:

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En pakning indeholder 1, 3 eller 6 blisterkort (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1), en multipakning med 3 pakninger af 60 x 1 hårde kapsler (180 hårde kapsler) og en multipakning med 2 pakninger af 50 x 1 hårde kapsler (100 hårde kapsler) som perforerede aluminiums enkeltdosis-blistre. Desuden findes pakninger, der indeholder 6 hvide blisterkort (60 x 1) som perforerede aluminiums enkeltdosis-blistre.

Polypropylenbeholder med skruelåg indeholdende 60 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Når en kapsel tages ud af *blisterpakningen* skal følgende instruktioner følges:

- En enkelt blister rives af blisterkortet langs den perforerede linie.
- Folien på bagsiden fjernes, og kapslen kan tages ud.
- Kapslen bør ikke trykkes ud gennem folien.
- Blisterfolien må kun fjernes, når der er behov for en kapsel.

Når en kapsel tages ud af *kapselbeholderen*, skal man være opmærksom på følgende:

- Skruelåget åbnes ved at trykke låget ned og dreje det.
- Når kapslen er taget ud af beholderen, skal låget straks sættes på beholderen igen, og beholderen lukkes tæt til.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. marts 2008
Dato for seneste fornyelse: 17. januar 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

02. februar 2017

Yderligere information om Pradaxa findes på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Tilskudsstatus: Generelt tilskud

Udleveringsgruppe: B

Pris: Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk