

PRODUKTRESUMÉ

for

Pradaxa® 110 mg, hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg, hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én hård kapsel indeholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Kapslen: Ugennemsigtig lyseblå top og ugennemsigtig lyseblå bund, størrelse 1 og indeholdende gullige pellets. Boehringer Ingelheims logo er trykt på toppen, "R110" på bunden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Primær forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter efter elektiv total hofte- eller knæalloplastik.

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

Dosering for primær forebyggelse af venøs tromboemboli ved ortopædkirurgi

De anbefalede doser af Pradaxa og behandlingsvarigheden for primær forebyggelse af venøs tromboemboli ved ortopædkirurgi er vist i tabel 1.

Tabel 1: Dosisanbefalinger og behandlingsvarighed for primær forebyggelse af venøs tromboemboli ved ortopædkirurgi

	Påbegyndelse af behandlingen på operationsdagen 1-4 timer efter operationen er udført	Vedligeholdelsesdosis, der starter den første dag efter operationen	Varighed af vedligeholdelsesdosis
Efter elektiv knæalloplastik	Enkelt kapsel med 110 mg Pradaxa	220 mg Pradaxa én gang dagligt i form af 2 kapsler a 110 mg	10 dage
Efter elektiv hoftealloplastik			28-35 dage
<u>Anbefalet dosisreduktion</u>			
Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL 30-50 ml/min)) Patienter i samtidig behandling med verapamil*, amiodaron, kinidin Patienter på 75 år eller derover	Enkelt kapsel med 75 mg Pradaxa	150 mg Pradaxa én gang dagligt i form af 2 kapsler a 75 mg	10 dage (knæalloplastik) eller 28-35 dage (hoftealloplastik)

*For patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som samtidig behandles med verapamil, se Særlige populationer

Ved begge typer operationer skal behandlingens start udsættes, hvis hæmostase ikke er sikret. Hvis behandlingen påbegyndes senere end på operationsdagen, skal dosis fra første behandlingsdag være 2 kapsler én gang dagligt.

Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling med Pradaxa

Alle patienter og især ældre (> 75 år), da nedsat nyrefunktion kan forekomme hyppigt i denne aldersgruppe:

- 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).
- 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).

Metoden, der skal anvendes til at estimere nyrefunktionen (CrCL i ml/min), er Cockcroft-Gault-metoden.

Glemte dosis

Det anbefales at fortsætte med Pradaxa som planlagt på samme tid næste dag.

Der må ikke tages dobbeltdosis som erstatning for glemte doser.

Seponering af Pradaxa

Behandlingen med Pradaxa må ikke seponeres uden medicinsk rådgivning. Patienterne skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis de udvikler mave-tarm-symptomer, såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

Behandlingsskift

Fra Pradaxa til parenteral antikoagulant:

Det anbefales, at man venter 24 timer efter den sidste Pradaxa-dosis, før man skifter til en parenteral antikoagulant (se pkt. 4.5).

Fra en parenteral antikoagulant til Pradaxa:

Den parenterale antikoagulant bør seponeres, og Pradaxa bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste parenterale dosis eller samtidig med seponering ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Der anbefales en dosisreduktion hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min) (se tabel 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

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

Dosis af Pradaxa reduceres som indikeret i tabel 1 (se også pkt. 4.4 og 4.5), og lægemidlerne skal tages samtidigt.

Dosisreduktion af Pradaxa til 75 mg dagligt bør overvejes til patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som samtidig behandles med verapamil (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ældre

Der anbefales en dosisreduktion til ældre patienter > 75 år (se tabel 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

Vægt

Der er meget begrænset klinisk erfaring mht. behandling med den anbefalede dosering hos patienter med en vægt på mindre end 50 kg eller mere end 110 kg. I henhold til de tilgængelige kliniske og kinetiske data er det ikke nødvendigt med en dosisjustering (se pkt. 5.2), men tæt klinisk overvågning anbefales (se pkt. 4.4).

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Pradaxa til indikationen primær forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) efter elektiv hofte- eller knæalloplastik i den pædiatriske population.

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF - stroke prevention in atrial fibrillation)
Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE).

De anbefalede doser af Pradaxa for indikationerne SPAF, DVT og LE vises i tabel 2.

Tabel 2: Dosisanbefalinger for SPAF, DVT og LE

	Dosisanbefaling
<u>Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF - stroke prevention in atrial fibrillation)</u>	300 mg Pradaxa som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt
<u>Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)</u>	300 mg Pradaxa som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt efter forudgående parenteral antikoagulansbehandling i mindst 5 dage
<u>Anbefalet dosisreduktion</u>	
Patienter i alderen ≥ 80 år	Daglig dosis på 220 mg Pradaxa som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt
Patienter, som samtidigt får verapamil	
<u>Dosisreduktion til overvejelse</u>	
Patienter fra 75-80 år	Daglig dosis på 300 mg eller 220 mg Pradaxa skal vælges baseret på en individuel vurdering af den tromboemboliske risiko og blødningsrisikoen
Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min)	
Patienter med gastritis, øsofagitis or gastroøsofageal refluks	
Andre patienter med en øget blødningsrisiko	

Doseringen 220 mg som 1 kapsel á 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 Pradaxa, bør patienterne instrueres i straks at 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.

Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling med Pradaxa

Alle patienter og især ældre (> 75 år), da nedsat nyrefunktion kan forekomme hyppigt i denne aldersgruppe:

- 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).
- 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 ved samtidig behandling med visse andre lægemidler).

Metoden, der skal anvendes til at estimere nyrefunktionen (CrCL i ml/min), er Cockcroft-Gault-metoden.

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden af Pradaxa for indikationerne SPAF, DVT og LE vises i tabel 3.

Tabel 3: Behandlingsvarighed for SPAF og DVT/LE

Indikation	Behandlingsvarighed
SPAF	Behandlingen skal fortsættes på lang sigt.
DVT/LE	Behandlingsvarigheden skal individualiseres efter nøje vurdering af behandlingsfordele i forhold til risikoen for blødninger (se pkt. 4.4). Ved korte behandlingsforløb (mindst 3 måneder) afvejes mod forbigående risikofaktorer (fx nylig operation, traume, immobilisering) og ved længerevarende behandlingsforløb mod permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Glemt dosis

En glemt 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.

Seponering af Pradaxa

Behandlingen med Pradaxa må ikke seponeres uden medicinsk rådgivning. Patienterne skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis de udvikler mave-tarm-symptomer, såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

Behandlingsskift

Fra Pradaxa til parenteral antikoagulant:

Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste Pradaxa-dosis, før man starter op på parenteral antikoagulant (se pkt. 4.5).

Fra parenteral antikoagulant til Pradaxa:

Den parenterale antikoagulant bør seponeres, og Pradaxa bør startes 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 bør justeres baseret på CrCL:

- CrCL \geq 50 ml/min, VKA bør startes 3 dage før ophør med Pradaxa
- CrCL \geq 30- < 50 ml/min, VKA bør startes 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 påvirke den internationale normaliserede ratio (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)

Patienter kan forblive på Pradaxa i forbindelse med kardiovertering.

Kateterablation for atrieflimren (SPAF)

Der foreligger ingen data for behandling med Pradaxa 110 mg to gange dagligt.

Særlige populationer

Ældre

For dosismodifikationer hos denne population, se tabel 2 ovenfor.

Patienter med risiko for blødning

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 (se tabel 2 ovenfor). En koagulationstest (se pkt. 4.4) kan hjælpe til at identificere patienter med øget blødningsrisiko som følge af høj dabigatraneksponeering. Når for høj dabigatraneksponeering er identificeret hos patienter med høj risiko for blødning, anbefales en reduceret dosis på 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt. Ved klinisk relevant blødning, skal behandlingen afbrydes.

For patienter med gastritis, esophagitis, eller gastroøsofageal reflux kan en dosisreduktion overvejes, grundet forhøjet risiko for alvorlig blødning fra mave-tarm systemet (se tabel 2 ovenfor og pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Pradaxa er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (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 potente P-glykoprotein (P-gp)-inhibitorer, f.eks. amiodaron, kinidin eller verapamil

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

Der anbefales en dosisreduktion til patienter, der samtidig får verapamil (se tabel 2 ovenfor og pkt. 4.4 og 4.5). I denne situation bør Pradaxa og verapamil tages på samme tid.

Vægt

Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 5.2), men for patienter med en kropsvægt < 50 kg anbefales tæt klinisk overvågning (se pkt. 4.4).

Køn

Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt 5.2).

Pædiatrisk population

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

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

Administration

Pradaxa er til oral anvendelse.

Kapslerne 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 et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min)
- 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 rygmærveskade, nylig hjerne-, rygmærvs- eller øjenoperation, nylig intrakraniell blødning, øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse malformationer, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter
- Samtidig behandling med en anden antikoagulant, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylær heparin (enoxaparin, dalteparin osv.), heparinderivater (fondaparinux osv.), oral antikoagulant (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.) undtagen under specifikke omstændigheder ved skift af antikoagulantbehandling (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 de følgende potente P-gp-inhibitorer: 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

Risiko for blødning

Pradaxa bør anvendes med forsigtighed ved tilstande med en øget risiko for blødning eller ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen ved at hæmme trombocyttaggregationen. Blødning kan forekomme

uden specifikt fokus under behandling med Pradaxa. 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).

I kliniske studier var Pradaxa forbundet med en højere frekvens af alvorlig gastrointestinal (GI) blødning. En øget risiko blev observeret hos ældre (≥ 75 år) for dosisprogrammet med 150 mg to gange dagligt. Yderligere risikofaktorer (se også tabel 4) omfatter samtidig behandling med trombocyttaggregationshæmmere, såsom clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), samt tilstedeværelsen af esophagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks.

Risikofaktorer

I tabel 4 er anført faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

Tabel 4: Risikofaktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥ 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) • Potente P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.3 og 4.5) • Samtidig administration af svage til moderate P-gp-inhibitorer (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og ticagrelor, se pkt. 4.5) <p><u>Mindre betydende:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lav legemsvægt (< 50 kg)
Farmakodynamiske interaktioner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA og andre trombocyttaggregationshæmmere, såsom clopidogrel • NSAID • SSRI eller SNRI • Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen •
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 endokarditis • Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks

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

Forsigtighedsregler og behandling af blødningsrisiko

For behandling af blødningskomplikationer, se også pkt 4.9.

Benefit-risk-vurdering

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.

Tæt klinisk overvågning

Nøje observation af tegn på blødning eller anæmi anbefales i hele behandlingsperioden, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel 4 ovenfor). Der skal udvises særlig forsigtighed, når Pradaxa administreres sammen med verapamil, amiodaron, kinidin eller clarithromycin (P-gp-inhibitorer), og især, hvis der forekommer blødning, specielt hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5).

Nøje observation af tegn på blødning anbefales hos patienter, der samtidigt behandles med NSAID (se pkt. 4.5).

Seponering af Pradaxa

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

I tilfælde af alvorlig blødning skal behandlingen seponeres, og årsagen til blødningen undersøges. Anvendelsen af den specifikke antidot Praxbind (idarucizumab) kan overvejes (se pkt. 4.9 Behandling af blødningskomplikationer).

Dosisreduktion

En dosisreduktion bør enten overvejes eller anbefales som indikeret i pkt. 4.2.

Brug af protonpumpehæmmere

Administrationen af en protonpumpehæmmer (PPI) kan overvejes, for at forhindre blødning i mave-tarmkanalen.

Koagulationsparametre i laboratoriet

Selvom der ikke er behov for rutinemæssig monitorering af behandlingen med Pradaxa kan måling af dabigatran-relateret antikoagulation være en hjælp til at detektere for høj eksponering for dabigatran ved tilstedeværelse af yderligere risikofaktorer.

Fortyndet trombintid (dT_T), ecarin-koagulationstid (ECT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) kan give nyttig information, men resultaterne skal tolkes med forsigtighed, på grund af variabilitet fra test til test (se pkt. 5.1). Den internationale normaliserede ratio (INR) er upålidelig hos patienter i behandling med Pradaxa, og der er rapporteret falsk positive INR-stigninger. Derfor bør der ikke foretages INR-måling.

I tabel 5 er anført koagulationstest-grænseværdier lige inden næste dosis (ved *trough* = dal-værdi), der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko (se pkt. 5.1).

Table 5: Koagulationstest-grænseværdier lige inden næste dosis (ved *trough* = dal-værdi), der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko.

Test (<i>trough</i> -værdi)	Indikation	
		Primær forebyggelse af venøs tromboemboli ved ortopædkirurgi
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x gange øvre normalgrænse]	Ingen data	> 3
aPTT [x gange øvre normalgrænse]	> 1,3	> 2
INR	Bør ikke udføres	Bør ikke udføres

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 (ULN).

Kirurgi og indgreb

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

Patienter kan forblive i behandling med Pradaxa i forbindelse med kardiovertering. Der foreligger ingen data for behandling med Pradaxa 110 mg to gange dagligt hos patienter, der gennemgår kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.2).

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

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

Når dabigatrans 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

Pradaxa 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.

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.

Tabel 6 opsummerer seponeringsreglerne før invasive/kirurgiske procedurer

Tabel 6: Seponeringsregler før invasive/kirurgiske procedurer.

Nyrefunktion (CrCL i ml/min)	Estimeret halveringstid (timer)	Pradaxa skal stoppes 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 Pradaxa. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinalt eller epiduralt hæmatom.

Post-operative fase

Behandling med Pradaxa 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 Pradaxas virkning og sikkerhed i disse patienter, og der bør udvises forsigtighed ved behandling.

Hoftefraktur-kirurgi

Der findes ingen data vedrørende brugen af Pradaxa til patienter, der har gennemgået operation for hoftefraktur. Behandling med Pradaxa frarådes derfor.

Nedsat leverfunktion

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

Interaktion med P-gp-induktorer

Plasmakoncentrationen af dabigatran forventes at falde ved samtidig administration med P-gp-induktorer, og bør derfor undgås (se pkt. 4.5 og 5.2).

Myokardieinfarkt (MI)

I fase III-studiet RE-LY (SPAF, se pkt. 5.1) var risikoen for MI overordnet 0,82, 0,81, og 0,64 % pr. år for henholdsvis dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt, dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt og warfarin. Den numeriske stigning i relativ risiko for dabigatran var 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.

I de 3 aktivt-kontrollerede DVT/LE fase III-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

Transporter-interaktioner

Dabigatranetexilat er et substrat for efflukstransporteren P-gp. Samtidig administration af P-gp-inhibitorer (se tabel 7) 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. Dosisreduktioner kan være nødvendige i kombination med nogle P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tabel 7: Transporter-interaktioner

<u>P-gp-inhibitorer</u>	
Samtidig anvendelse kontraindiceret (se pkt. 4.3)	
Ketoconazol	Efter en enkelt oral ketoconazoldosis på 400 mg øgedes $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} dabigatran med henholdsvis 2,38 og 2,35 gange, og efter gentagne orale doser på 400 mg ketoconazol dagligt med henholdsvis 2,53 og 2,49 gange.
Dronedaron	Ved samtidig behandling med dabigatranetexilat og 400 mg dronedaron steg dabigatran $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} -værdierne henholdsvis ca. 2,4 og 2,3 gange, efter gentagen dosering to gange dagligt, og ca. 2,1 og 1,9 gange efter en enkelt dosis på 400 mg.
Itraconazol, ciclosporin	Baseret på <i>in vitro</i> -resultater kan der forventes en virkning, som svarer til ketoconazols.

Samtidig anvendelse ikke anbefalet	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> 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.
Forsigtighedsregler ved samtidig anvendelse (se pkt. 4.2 og 4.4)	
Verapamil	<p>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 formuleringen (se pkt. 4.2 og 4.4).</p> <p>Den største stigning i dabigatraneksponering sås ved første dosis af en verapamilformulering med umiddelbar frigivelse af det aktive stof, givet en time før dabigatranetexilat-indtagelse (stigning i C_{\max} med omkring 2,8 gange og i AUC med omkring 2,5 gange). Effekten blev progressivt mindsket ved administration af en verapamilformulering med forlænget frigivelse (stigning i C_{\max} med omkring 1,9 gange og i AUC med omkring 1,7 gange) eller administration af flere doser verapamil (stigning i C_{\max} med omkring 1,6 gange og i AUC med omkring 1,5 gange).</p> <p>Ved indtagelse af verapamil 2 timer efter indtagelse af dabigatranetexilat, blev der ikke observeret nogen betydningsfuld interaktion (stigning i C_{\max} med omkring 1,1 gang og i AUC med omkring 1,2 gange. Dette kan forklares ved, at absorptionen af dabigatran sker inden for 2 timer.</p>
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. 1,6 gange og 1,5 gange. I lyset af den lange halveringstid for amiodaron kan en interaktion forekomme i flere uger efter ophør med amiodaron (se pkt. 4.2 og 4.4).
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 $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{\max,ss}$ for dabigatran i gennemsnit med henholdsvis 1,53 gange og 1,56 gange (se pkt. 4.2 og 4.4).
Clarithromycin	Hos raske frivillige, blev der observeret en stigning i AUC med omkring 1,19 gange og i C_{\max} med omkring 1,15 gange, når clarithromycin (500 mg 2 gange dagligt) blev givet sammen med dabigatranetexilat.
Ticagrelor	<p>Administration af en enkelt dosis af 75 mg dabigatranetexilat og en initialdosis af ticagrelor på 180 mg førte til en stigning i AUC og C_{\max} for dabigatran på hhv. 1,73 og 1,95 gange. Efter multiple doser af 90 mg ticagrelor 2 gange dagligt blev eksponeringen for dabigatran øget 1,56 og 1,46 gange for hhv. C_{\max} og AUC.</p> <p>Ved samtidig administration af en initialdosis på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatranetexilat (i <i>steady state</i>) steg $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{\max,ss}$ for dabigatran henholdsvis 1,49 gange og 1,65 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Når en initialdosis på 180 mg ticagrelor blev givet 2 timer efter 110 mg dabigatranetexilat (i <i>steady state</i>), blev forøgelsen af dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$ og -</p>

	<p>$C_{max,ss}$ reduceret 1,27 gange og 1,23 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Forskudt indtagelse på 2 timer anbefales ved opstart af ticagrelor med en initialdosis på 180 mg.</p> <p>Ved samtidig behandling med 90 mg ticagrelor to gange dagligt (vedligeholdelsesdosis) og 110 mg dabigatranetexilat steg den korrigerede dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$ og $-C_{max,ss}$, henholdsvis 1,26 gange og 1,29 gange sammenlignet med dabigatran-etexilat givet alene.</p>
Posaconazol	Også posaconazol hæmmer i nogen grad P-gp, men det er ikke undersøgt klinisk. Ved samtidig administration af Pradaxa og posaconazol bør der udvises forsigtighed.
<u>P-gp-induktorer</u>	
<i>Samtidig anvendelse bør undgås.</i>	
Såsom rifampicin, perikon (Hypericum perforatum), carbamazepin eller phenytoin)	<p>Samtidig indtagelse forventes at resultere i nedsatte dabigatran-koncentrationer.</p> <p>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 induktorstyrkningen resulterende i en dabigatraneksponering tæt på referenceværdien på 7. dagen. Efter yderligere 7 dage sås ingen øget biotilgængelighed.</p>
<u>Proteaseinhibitorer, inklusive ritonavir</u>	
<i>Samtidig anvendelse ikke anbefalet</i>	
F.eks. ritonavir og dets kombinationer med andre proteaseinhibitorer	Disse påvirker P-gp (enten som inhibitor eller som induktor). De er ikke blevet undersøgt, og samtidig behandling med Pradaxa kan derfor ikke anbefales.
<u>P-gp-substrater</u>	
Digoxin	I et studie med 24 raske personer, hvor Pradaxa blev givet samtidigt med digoxin, sås ingen ændringer i eksponeringen af digoxin og ingen klinisk relevante ændringer i eksponeringen af dabigatran.

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 sulfipyrazon (se pkt. 4.4).

Fra data indsamlet i fase III-studiet RE-LY (se pkt. 5.1) blev det observeret, at administration sammen med andre orale eller parenterale antikoagulantia øger risikoen for en større blødning 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). Desuden ca. fordobler samtidig administration af trombocythæmmerne ASA eller clopidogrel risikoen for en større blødning for både dabigatranetexilat og warfarin (se pkt. 4.4).

UFH kan gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter (se pkt. 4.3).

Tabel 8: Interaktioner med antikoagulantia og trombocytfunctions hæmmere

NSAID	Korttidsbehandling med NSAID-præparater har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når det administreres samtidigt med dabigatranetexilat. Langtidsbehandling med NSAID i RE-LY-studiet viste en øget blødningsrisiko på ca. 50 % for både dabigatranetexilat og warfarin.
Clopidogrel	Hos unge, raske mænd medførte samtidig administration af dabigatranetexilat og clopidogrel ikke 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 trombocyttaggregationen som målestok for clopidogrels virkning, forblev stort set uændret når kombinationsbehandling blev sammenlignet med de respektive monoterapier. 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)
ASA	Samtidig indtagelse af ASA og 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt kan øge blødningsrisikoen fra 12 % til 18 % henholdsvis 24 % med 81 mg henholdsvis 325 mg ASA (se pkt. 4.4).
LMWH	Samtidig anvendelse af LMWH (såsom enoxaparin) og dabigatran 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 <i>carry-over</i> -effekt af enoxaparinbehandlingen, og betragtes ikke som klinisk relevant. Der var ikke andre dabigatran relaterede antikoagulation test, der var ændret væsentligt ved forbehandling med enoxaparin.

Andre interaktioner

Tabel 9: Andre interaktioner

<u>Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRIer) eller selektive serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRIer)</u>	
SSRIer, SNRIer	SSRI og SNRI øgede risikoen for blødning i alle behandlingsarmene i RE-LY.
<u>Stoffer, der påvirker gastrisk pH</u>	
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.

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 cytokrom P450-enzymmer. Der forventes derfor ingen dertil relaterede lægemiddelinteraktioner med dabigatran.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

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 Pradaxa.

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

Pradaxas sikkerhed er blevet evalueret i 10 fase III-studier, der inkluderede 23.393 patienter, som blev eksponeret for Pradaxa (se tabel 10).

Tabel 10: Antal undersøgte patienter, maksimal daglig dosis i fase III-studier

Indikation	Antal patienter behandlet med Pradaxa	Maksimal daglig dosis
Primær forebyggelse af VTE ortopædkirurgi	6.684	220 mg
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren	6.059 5.983	300 mg 220 mg
DVT/LE-behandling (RE-COVER, RE-COVER II)	2.553	300 mg
DVT/LE-forebyggelse (RE-MEDY, RE-SONATE)	2.114	300 mg

Af patienterne behandlet efter elektiv hofte- eller knæoperationer (kortvarig behandling i op til 42 dage) oplevede ca 9 % bivirkninger, 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 hændelser er blødninger, der forekommer hos cirka 14 % af patienterne behandlet kortvarigt efter elektiv hofte- eller knæalloplastik, hos 16,6 % af patienterne med atrieflimren behandlet langvarigt for at forebygge apopleksi og systemisk emboli og hos 14,4 % af patienterne behandlet 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.

Eftersom patientpopulationerne behandlet for de 3 indikationer ikke er sammenlignelige, og blødningerne er fordelt over flere organklasser (SOC), er en kortfattet beskrivelse af alvorlige og alle blødninger, opdelt efter indikation, angivet i tabel 12 og 16 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 11: Bivirkninger registreret i studierne for primær forebyggelse af VTE efter hofte-eller knæalloplastik, studiet for forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren, samt studier for behandling af DVT/LE og forebyggelse af recidiverende DVT/LE.

Bivirkningerne er opstillet i henhold til SOC (systemorganklasse) 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 11: Bivirkninger

Systemorganklasse/ Standardbetegnelse	Hyppighed		
	Primær forebyggelse af VTE efter hofte-eller knæalloplastik	Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren	DVT/LE- behandling og forebyggelse af recidiver
Blod og lymfesystem			
Anæmi	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Nedsat hæmoglobin	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Trombocytopeni	Sjælden	Ikke almindelig	Sjælden
Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet			
Lægemedelloverfølsomhed	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Udslæt	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaktion	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Angioødem	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Urticaria	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Bronkospasme	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Nervesystemet			
Intrakraniel blødning	Sjælden	Ikke almindelig	Sjælden
Vaskulære sygdomme			
Hæmatom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Blødning	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Sårblødning	Ikke almindelig	-	
Luftveje, thorax og mediastinum			
Næseblod	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hæmoptyse	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen			
Gastrointestinal blødning	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Abdominalsmerter	Sjælden	Almindelig	Ikke almindelig
Diarré	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Dyspepsi	Sjælden	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Rektal blødning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Blødning fra hæmoroider	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mavesår, inklusive øsofagealt ulcus	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig

Gastroøsofagitis	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Gastroøsofageal reflukssygdom	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Dysfagi	Sjælden	Ikke almindelig	Sjælden
Lever og galdeveje			
Unormal leverfunktion/unormal leverfunktionstest	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet alanin- aminotransferase	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet aspartat- aminotransferase	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzym	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke almindelig
Hyperbilirubinæmi	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Hud og subkutane væv			
Blødning i huden	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Hæmartrose	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje			
Urogenital blødning, inklusive hæmaturi	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Blødning ved injektionsstedet	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Blødning omkring kateter	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Blodigt sekret	Sjælden	-	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
Traumatisk blødning	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke almindelig
Blødning fra incisionsstedet	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Hæmatom efter procedure	Ikke almindelig	-	-
Blødning efter procedure	Ikke almindelig	-	-
Postoperativ anæmi	Sjælden	-	-
Sekretion efter procedure	Ikke almindelig	-	-
Sårsekret	Ikke almindelig	-	-
Kirurgiske og medicinske procedurer			
Sårdrænage	Sjælden	-	-
Drænage efter procedure	Sjælden	-	-

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødningsreaktioner

På grund af den farmakologiske virkningsmekanisme, kan anvendelsen af Pradaxa være forbundet med en øget risiko for okkult eller åben blødning fra alle væv eller organer. Tegnene, symptomerne og sværhedsgraden (herunder dødeligt udfald) vil variere i forhold til placeringen og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien. I de kliniske studier blev mukosale blødninger (f.eks. gastrointestinale, urogenitale) hyppigere observeret under langvarig behandling med Pradaxa, sammenlignet med VKA-behandling. I tillæg til tilstrækkelig klinisk overvågning, er det derfor vigtigt at teste hæmoglobin/hæmatokrit i laboratoriet, for at detektere okkult blødning. Risikoen for blødninger kan være forhøjet hos visse

patientgrupper, f.eks. patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og /eller i en samtidig behandling, der påvirker hæmostasen, eller potente P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.4 Risiko for blødning).

Blødningskomplikationer kan vise sig som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock.

Kendte blødningskomplikationer som kompartiment syndrom og akut nyresvigt på grund af hypoperfusion er blevet rapporteret for Pradaxa. Derfor skal muligheden for en blødning overvejes, når tilstanden for alle antikoagulerede patienter evalueres. En specifik antidot for dabigatran, idarucizumab, er tilgængelig i tilfælde af ukontrollabel blødning (se pkt. 4.9).

Primær forebyggelse af venøs tromboemboli ved ortopædkirurgi

Tabel 12 viser antallet (%) af patienter, der fik bivirkningen blødning, under den VTE-forebyggende behandling i de to pivotale kliniske studier. Opdeling i henhold til dosis.

Tabel 12: Antallet (%) af patienter, der fik bivirkningen blødning.

	Pradaxa, 150 mg én gang dagligt N (%)	Pradaxa, 220 mg én gang dagligt N (%)	Enoxaparin N (%)
Behandlede patienter	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Alvorlige blødninger	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Alle blødninger	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

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

Tabel 13 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 13: Blødningsrelaterede hændelser fra et studie, der undersøgte forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

	Pradaxa 110 mg 2 gange dagligt	Pradaxa 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 %)
Intrakraniell 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 %)

Patienter randomiseret til 110 mg Pradaxa 2 gange dagligt eller 150 mg 2 gange dagligt, havde en signifikant lavere risiko for livstruende blødning og intrakraniell blødning i forhold til warfarin behandlede [$p < 0,05$].

For begge doser af Pradaxa var der også en statistisk signifikant lavere forekomst af alle blødninger.

Patienter randomiseret til 110 mg Pradaxa 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 Pradaxa 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 intrakraniell blødning sammenlignet med warfarin er bevaret på tværs af individuelle subgrupper, f.eks. nedsat nyrefunktion, alder og samtidig behandling med lægemidler 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 GI blødning ved dabigatran, som typisk ses inden for de første 3-6 måneder af behandlingen med Pradaxa.

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

Tabel 14 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 14: Blødninger forekommet under behandling af DVT og LE i studierne RE-COVER og RE-COVER II

	Pradaxa 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin	Hazard ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)
Patienter inkluderet i sikkerhedsanalysen	2.456	2.462	
Alvorlig blødning	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniell 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; 1,93)
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 Pradaxa eller warfarin efter ophør af parenterel behandling (kun oral behandlingsperiode). For dabigatran inkluderer det alle blødninger, som forekom i løbet af behandling med Pradaxa. For warfarin gør det samme sig gældende med undtagelse af de blødninger, der forekom i den overlappende periode mellem warfarin og parenterel behandling.

Tabel 15 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 Pradaxa, sammenlignet med patienter behandlet med warfarin.

Tabel 15: Blødninger forekommet under behandling af DVT og LE i studiet RE-MEDY

	Pradaxa 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin	<i>Hazard ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)</i>
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

Tabel 16 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 Pradaxa.

Tabel 16: Blødninger forekommet under forebyggelse af DVT og LE i studiet RE-SONATE

	Pradaxa 150 mg 2 gange dagligt	Placebo	<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % konfidensinterval)</i>
Behandlede patienter	684	659	
Alvorlig blødning	2 (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.

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 (\pm 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 (\pm 10 %) mg/kg kropsvægt. I studiet oplevede 2 patienter (22,1 %) lette behandlingsrelaterede bivirkninger (gastrosofageal reflux/abdominalsmerter; 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 Pradaxa ud over det anbefalede udsætter patienten for forøget risiko for blødning.

Ved 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. Da dabigatran hovedsageligt udskilles via nyrerne, skal tilstrækkelig diurese opretholdes. Da der er en lav proteinbinding, kan dabigatran fjernes ved dialyse, men der foreligger begrænset klinisk erfaring fra de kliniske studier, der kan demonstrere nytten heraf (se pkt. 5.2).

Behandling af blødningskomplikationer

I tilfælde af blødningskomplikationer skal behandlingen med Pradaxa seponeres og kilden til blødningen undersøges. 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-hæmmende lægemidler har været anvendt. Al symptomatisk behandling skal gives ud fra lægens vurdering.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombosemidler, direkte virkende trombin-inhibitorer, 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 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 peroral 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 5) - anses for at være forbundet med en øget blødningsrisiko.

Primær forebyggelse af venøs tromboemboli ved ortopædkirurgi

Steady-state (efter dag 3), angivet som en geometrisk gennemsnitsværdi af peak-plasmakoncentrationen målt ca. 2 timer efter indtagelse af 220 mg dabigatranetexilat, var 70,8 ng/ml med et interval på 35,2-162 ng/ml (25.-75. percentil). Dabigatrans geometriske gennemsnits-*trough*-koncentration, målt ved slutningen af et doseringsinterval (dvs. 24 timer efter en dosis på 220 mg dabigatran), var gennemsnitlig 22,0 ng/ml, med et interval på 13,0-35,7 ng/ml (25.-75. percentil) (se pkt. 4.4).

I et studie udelukkende med patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance, CrCL 30-50 ml/min), der fik dabigatranetexilat 150 mg en gang daglig, var dabigatrans geometriske gennemsnits-*trough*-koncentration, målt ved slutningen af doseringsintervallet gennemsnitligt 47,5 ng/ml, med et interval på 29,6 - 72,2 ng/ml (25.-75. percentil).

Hos patienter, der fik 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik, gjaldt følgende:

- 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (20-28 timer efter den forrige dosis) (se pkt. 4.4 og 4.9) var 67 ng/ml
- 90-percentilen for aPTT ved *trough* (20-28 timer efter den forrige dosis) var 51 sekunder, hvilket er 1,3 gange den øvre normalgrænse.

ECT blev ikke målt hos patienter, der fik 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik.

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

Steady-state (ved 2 gange daglig 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.

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

Hos patienter i behandling for DVT 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

Etnicitet

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

Kliniske studier med forebyggelse af VTE ved større led-alloplastikoperationer:

I 2 store randomiserede, dobbeltblinde, dosisbekræftende studier med parallelgrupper, hvor patienterne gennemgik en større elektiv, ortopædkirurgisk operation (total knæalloplastik eller total hoftealloplastik), blev de randomiseret til behandling med Pradaxa eller enoxaparin. Pradaxa blev givet i en dosis på 75 mg eller 110 mg 1-4 timer efter afsluttet operation. Dette blev efterfulgt af 150 mg eller 220 mg én gang dagligt, forudsat at hæmostasen var sikret. Enoxaparin blev givet i en dosis på 40 mg dagen før operationen og dagligt derefter. I RE-MODEL (knæalloplastik) var behandlingstiden 6-10 dage og i RE-NOVATE (hoftealloplastik) 28-35 dage. I alt blev 2.076 patienter (knæ) og 3.494 (hofte) behandlet.

Det primære endepunkt for begge studier var den samlede forekomst af VTE (inklusive lungeemboli, proksimal og distal DVT, hvad enten VTE var symptomatisk eller asymptomatisk (påvist ved rutineflebografi) samt alle dødsfald uanset årsag. Et sekundært endepunkt, som betragtes med større klinisk relevans, var kombinationen af alvorlig VTE (inklusive lungeemboli og proksimal DVT påvist ved rutineflebograf, hvad enten VTE var symptomatisk eller asymptomatisk) og VTE-relateret død.

Resultaterne fra begge studier viste, at den antitrombotiske effekt af Pradaxa 220 mg og 150 mg ved total VTE og død uanset årsag statistisk set var non-inferior i forhold til enoxaparin. Ved 150 mg dabigatran var den procentuelle forekomst af alvorlige Ved 150 mg dabigatran var punkttestimatet for alvorlig VTE og VTE-relateret død en anelse ringere end for enoxaparin (tabel 17). Ved en dosis på 220 mg dabigatran var punkttestimatet for alvorlige VTE og VTE-relateret død en anelse bedre end for enoxaparin (tabel 17).

I de kliniske studier havde patientpopulationen en gennemsnitsalder på > 65 år.

Der var ingen forskelle mellem mænd og kvinder i de kliniske fase 3-studier med hensyn til effekt og sikkerhed.

I den undersøgte patientpopulation i RE-MODEL og RE-NOVATE (5539 behandlede patienter) havde 51 % samtidig hypertension, 9 % samtidig diabetes, 9 % samtidig koronararterie-sygdom og 20 % havde samtidig dårlig venefunktion. Ingen af disse sygdomme havde indflydelse på dabigatrans effekt på primær forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) ved ortopædkirurgi eller blødningstilfælde.

De data, der vedrører alvorlig VTE og VTE-relateret død er sammenlignelige mht det primære endepunkt. Dette fremgår af tabel 17.

De data, der vedrører endepunktet for kombinationen af VTE og mortalitet uanset årsag, fremgår af tabel 18.

De data, der vedrører endepunktet blødninger, og som er vurderet til at være alvorlige, fremgår af tabel 19.

Tabel 17: Analyse af alvorlig VTE og VTE-relateret mortalitet i behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE

Studier	Pradaxa 220 mg 1 gang dagligt	Pradaxa 150 mg 1 gang dagligt	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
N	909	888	917
Forekomst (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Hazard ratio sammenlignet med enoxaparin	0,78	1,09	
95 % konfidensinterval	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (knæ)			
N	506	527	511
Forekomst (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Hazard ratio sammenlignet med enoxaparin	0,73	1,08	
95 % konfidensinterval	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabel 18: Analyse af total VTE og dødsfald uanset årsag under behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE

Studier	Pradaxa 220 mg 1 gang dagligt	Pradaxa 150 mg 1 gang dagligt	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
N	880	874	897
Forekomst (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
<i>Hazard ratio</i> sammenlignet med enoxaparin	0,9	1,28	
95 % konfidensinterval	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (knæ)			
N	503	526	512
Forekomst (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
<i>Hazard ratio</i> sammenlignet med enoxaparin	0,97	1,07	
95 % konfidensinterval	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabel 19: Alvorlige blødningstilfælde set i henholdsvis RE-MODEL- og RE-NOVATE-studierne

Studier	Pradaxa 220 mg 1 gang dagligt	Pradaxa 150 mg 1 gang dagligt	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
Behandlede patienter, N	1.146	1.163	1.154
Antal alvorlige blødningstilfælde N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (knæ)			
Behandlede patienter, N	679	703	694
Antal alvorlige blødningstilfælde N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli 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 gruppestudie med 2 blinde 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 systemisk emboli. 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 systemisk emboli. 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 dabigatranetexilat 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, intrakraniel 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 20-22 viser i detaljer de vigtigste resultater i den samlede population:

Tabel 20: Opgørelse af første forekomst af apopleksi eller systemisk emboli (primært endepunkt) i studiesperioden i RE-LY.

	Pradaxa 110 mg 2 gange dagligt	Pradaxa 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 ratio</i> 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 21: Opgørelse af første forekomst af iskæmisk eller hæmorrhagisk apopleksi i løbet af studiesperioden i RE-LY.

	Pradaxa 110 mg 2 gange dagligt	Pradaxa 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 ratio</i> 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 ratio</i> 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 ratio</i> sammenlignet med warfarin (95 % CI)	1,13 (0,89-1,42)	0,76 (0,59- 0,98)	
p-værdi	0,3138	0,0351	

Hæmorrhagisk apopleksi			
Forekomst (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
<i>Hazard ratio</i> 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 22: Opgørelse af dødsfald uanset årsag (all cause mortality) og kardiovaskulær mortalitet i studiesperioden i RE-LY.

	Pradaxa 110 mg 2 gange dagligt	Pradaxa 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 ratio</i> 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 ratio</i> 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 23-25 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.

Tabel 23: Hazard ratio og 95 % CI for apopleksi/systemisk emboli i delpopulationer

Endepunkt	Pradaxa 110 mg 2 gange dagligt vs. warfarin	Pradaxa 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 24: Hazard ratio og 95 % CI for alvorlige blødninger i delpopulationer

Endepunkt	Pradaxa 110 mg 2 gange dagligt vs. warfarin	Pradaxa 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 dabigatranetixilat 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 dabigatranetixilatdosis 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 dabigatranetixilat for begge studiedoser, hhv. 110 mg to gange dagligt og 150 mg to gange dagligt. Der observeredes ikke nye bivirkninger.

Hypigheden af alvorlig blødning og andre blødningstilfælde var i overensstemmelse med den, der blev set i RE-LY.

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, dublikat-studier, RE-COVER og RE-COVER II. Disse studier sammenlignede dabigatranetixilat (150 mg 2 gange dagligt) med warfarin (behandlingsmål INR 2,0-3,0). Det primære mål var, om dabigatranetixilat 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 dabigatranetixilat 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 25: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) for de poolede studier RE-COVER og RE-COVER II indtil slutningen af efterbehandlingsperioden.

	Pradaxa 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 ratio vs. warfarin</i> (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

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

	Pradaxa 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 ratio vs warfarin</i> (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 27: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) indtil afslutningen af post-behandlingsperioden for RE-SONATE studiet.

	Pradaxa 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	
Sekundærvirkningsendepunkter:		
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

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).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Pradaxa hos alle undergrupper af den pædiatriske population for de godkendte indikationer (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 dabigatranetexilatkapsler 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 slut-doser 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.

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 prodrugget dabigatranetexilat til det aktive molekyle dabigatran. Den absolutte biotilgængelighed af dabigatran efter peroral 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.

C_{\max} og AUC var dosisproportionale.

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 hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-kapslerne derfor altid indtages uåbnede (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.

Biotransformation

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.

Elimination

Plasmakoncentrationer for dabigatran viste et biekspontielt fald med en middel halveringstid på 11 timer hos raske ældre. Efter gentagen indtagelse observeredes en terminal halveringstid på 12-14 timer. Halveringstiden var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges ved nedsat nyrefunktion, som vist i tabel 28.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

I fase-I studie 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 28: 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 atrieflimren. 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 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.

Eldre 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 ≥ 50-100 kg sås ingen forskellig indvirkning. (se pkt. 4.2 og 4.4). For patienter < 50 kg er kun begrænsede data tilgængelige.

Køn

Hos kvinderne i det primære VTE forebyggelsesstudie sås, at eksponeringen til aktiv stof var ca. 40-50 % højere – der anbefales ingen dosisjustering. Hos kvindelige AF-patienter målt i gennemsnit 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

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 plasmaeksponeringen 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 plasmaeksponeringen 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 plasmaeksponeering 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 Hjælpemidler

Kapselindhold

vinsyre
akaciegummi
hypromellose
dimeticon 350
talcum
hydroxypropylcellulose

Kapselskal

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

Sort tryksværite

shellac
sort jernoxid (E 172)
kaliumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

Bliester og beholder

3 år

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Bliester:

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 perforerede aluminiums enkeltdosis-blistre (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1). Multipakning med 3 pakninger af 60 x 1 hårde kapsler (180 hårde kapsler) som perforerede aluminiums enkeltdosis-blistre.

Multipakning med 2 pakninger af 50 x 1 hårde kapsler (100 hårde kapsler) som perforerede aluminiums enkeltdosis-blistre.

Pakning, 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.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/014
EU/1/08/442/015
EU/1/08/442/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. marts 2008

Dato for seneste fornyelse: 08. jan 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

08. jan 2018

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