

PRODUKTRESUMÉ

for

Pradaxa® 150 mg, hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg, hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Kapsel med lyseblå, uigennemsigtig hætte og hvid, uigennemsigtig underdel, størrelse 0 og indeholdende gullige pellets. Boehringer Ingelheims virksomhedslogo er trykt på hættens, ”R150” på underdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær 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

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 1.

Tabel 1: Dosisanbefalinger for SPAF, DVT og LE

	Dosisanbefaling
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF - stroke prevention in atrial fibrillation)	300 mg Pradaxa som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt
Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	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 reflux	
Andre patienter med en øget blødningsrisiko	

Den anbefalede dosering af Pradaxa på 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt til DVT/LE er ikke undersøgt i kliniske studier, men 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 (dvs. CrCL < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Under behandlingen bør nyrefunktionen også vurderes, hvis der er mistanke om fald i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller i tilfælde af samtidig behandling med visse 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 forringelse i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller ved samtidig behandling med visse 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 2.

Tabel 2: 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) baseres det på forbigående risikofaktorer (f.eks. 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 planlagte doseringstidspunkt. Fra 6 timer før næste planlagte dosis skal den glemte dosis ikke tages.

Der må ikke tages dobbeltdosis som erstatning for glemte, enkelte 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 gastrointestinale symptomer, såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

Behandlingsskift

Fra behandling med Pradaxa til parenteral antikoagulant:

Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra Pradaxa til en 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 dosis af den anden behandling, eller 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

Måling af den internationale normaliserende ratio (INR) vil bedre afspejle VKAs effekt mindst 2 dage efter, Pradaxa er blevet seponeret, idet Pradaxa kan påvirke 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 kan udføres kateterablation hos patienter, der får behandling med Pradaxa 150 mg to gange dagligt. Det er ikke nødvendigt at pausere behandlingen med Pradaxa (se pkt. 5.1).

Perkutan koronar intervention (PCI) med stenting (SPAF)

Patienter med non-valvulær atrieflimren, der gennemgår PCI med stenting, kan behandles med Pradaxa i kombination med trombocythæmmende midler, efter der er opnået hæmostase (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

Ældre

For dosismodifikationer hos denne population, se tabel 1 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 besluttes efter vurdering af de potentielle fordele og risici for den enkelte patient (se tabel 1 ovenfor). En koagulationstest (se pkt. 4.4) kan hjælpe til at identificere patienter med øget blødningsrisiko som følge af høj dabigatraneksponering. Når for høj dabigatraneksponering er identificeret hos patienter med høj risiko for blødning, anbefales en 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, øsofagitis, eller gastroøsofageal reflux kan en dosisreduktion overvejes, grundet forhøjet risiko for alvorlig gastrointestinal blødning (se tabel 1 ovenfor og pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Behandling med 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 á 150 mg 2 gange dagligt. Til patienter med høj blødningsrisiko bør dosisreduktion til 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2) overvejes. Tæt klinisk overvågning anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion.

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

Ingen dosisreduktion er nødvendig 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 1 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 at anvende Pradaxa hos den pædiatriske population 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 sammen med eller uden mad. Pradaxa 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
- Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand, der betragtes som en betydende risikofaktor for en alvorlig blødning. Dette kan inkludere aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmarvsskade, nylig hjerne-, rygmarvs- eller øjenoperation, nylig intrakraniel blødning, øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse malformationer, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinal 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. Disse er ved skift af antikoagulantbehandling (se pkt. 4.2), når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt venekateter eller arteriekateter, eller når UFH gives under kateterablation for atrieflimren (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, dronedaron eller fastdosiskombinationen glecaprevir/pibrentasvir (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 trombocytaggregationen. 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 blødning. En øget risiko blev observeret hos ældre (≥ 75 år) for dosisprogrammet med 150 mg to gange dagligt.

Yderligere risikofaktorer (se også tabel 3) omfatter samtidig medicinering med trombocyttagregationshæmmere, såsom clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), samt tilstedeværelsen af øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks.

Risikofaktorer

I tabel 3 er anført faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

Tabel 3: Faktorer, der kan øge blødningsrisikoen

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder \geq 75 years
Faktorer, der øger dabigatran-plasmaniveauet	<p><u>Betydende:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Moderat nedsat nyrefunktion (30-50 ml/min CrCL) • 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 trombocyttagregationshæmmere, såsom clopidogrel • NSAID • SSRI eller SNRI • Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen
Sygdomme / procedurer med særlig blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser • Trombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekter • 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 alvorlig blødning, kræver en omhyggelig afvejning af fordele og risici. 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 3 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 gastrointestinal blødning.

Koagulationsparametre i laboratoriet

Selvom der ikke generelt er behov for rutinemæssig monitorering af antikoagulation 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 (dTT), 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 4 er anført koagulationstest-grænseværdier ved *trough* (dal-værdi), der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko (se pkt. 5.1).

Tabel 4: Koagulationstest-grænseværdier ved *trough* (dal-værdi), der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko.

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

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

Patienter, der skal opereres eller undergå invasive procedurer, har en øget risiko for blødning. Derfor kan kirurgisk intervention kræve en midlertidig seponering af Pradaxa.

Patienter kan forblive i behandling med Pradaxa i forbindelse med kardiovertering. Det er ikke nødvendigt at pausere behandlingen med Pradaxa (150 mg 2 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. I sådanne tilfælde kan en koaguleringsstest (se pkt. 4.4 og 5.1) 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. Blødningsrisikoen skal opvejes mod behovet for akut 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 5 opsummerer seponeringsreglerne før invasive/kirurgiske procedurer.

Tabel 5: 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 komplet 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-operativ fase

Behandling med Pradaxa bør genoptages/startes 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 intrinsiske risikofaktorer for udvikling af tromboemboli er til stede

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

Nedsat leverfunktion

Patienter med forhøjede levertal > 2 gange øvre normalgrænse (ULN), var udelukket fra de primære studier. Der er således ingen tilgængelige erfaringer med behandling til denne subpopulation af patienter, hvorfor Pradaxa ikke kan anbefales til denne population. Nedsat leverfunktion eller 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).

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK), herunder dabigatranetexilat, anbefales ikke til patienter med tidligere trombose, som er diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom. Navnlig for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulans, anticardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer), kan behandling med DOAK være forbundet med øget forekomst af recidiverende trombotiske hændelser i forhold til behandling med vitamin-K-antagonister.

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, en stigning i relativ risiko for dabigatran på 29 % og 27 % i forhold til warfarin. Uanset behandling blev den højeste absolutte risiko for myokardieinfarkt set i de følgende undergrupper og med en sammenlignelig relativ 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 RECOVER and RECOVER 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 6) forventes at resultere i en øget dabigatran plasmakoncentration.

Hvis ikke andet er udtrykkeligt beskrevet, er tæt klinisk overvågning (nøje observation for tegn på blødning eller anæmi) nødvendig, 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 6: Transporter-interaktioner

<u>P-gp-inhibitorer</u>	
<i>Samtidig anvendelse kontraindiceret (se pkt. 4.3)</i>	
Ketoconazol	Efter en enkelt oral ketoconazoldosis på 400 mg steg $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} for 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 dronedaron steg $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} for dabigatran henholdsvis ca. 2,4 og 2,3 gange efter gentagen dosering med 400 mg dronedaron 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.
Glecaprevir / pibrentasvir	Samtidig anvendelse af dabigatranetexilat og fastdosiskombinationen af P-gp-hæmmerne glecaprevir/pibrentasvir har vist sig at øge eksponeringen af dabigatran, og kan øge blødningsrisikoen.
<i>Samtidig anvendelse ikke anbefalet</i>	
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.
<i>Forsigtighedsregler ved samtidig anvendelse (se pkt. 4.2 og 4.4)</i>	
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	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. 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 $C_{max,ss}$ reduceret henholdsvis 1,27 gange og 1,23 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Denne forskudte indtagelse anbefales ved opstart af ticagrelor med en initialdosis på 180 mg. Ved samtidig behandling med 90 mg ticagrelor to gange dagligt (vedligeholdelsesdosis) og 110 mg dabigatranetexilat steg den justerede dabigatran- $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ henholdsvis 1,26 gange og 1,29 gange sammenlignet med dabigatranetexilat givet alene.
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>	
F.eks. rifampicin, perikon (Hypericum perforatum), carbamazepin eller phenytoin)	Samtidig indtagelse forventes at resultere i nedsatte dabigatran-koncentrationer. Ved præmedicinering med induktoren rifampicin i en dosis på 600 mg én gang dagligt i 7 dage sås et fald i total peak og i total eksponering 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.

<i>Proteaseinhibitorer, såsom ritonavir</i>	
<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.
<i>P-gp-substrat</i>	
Digoxin	I et studie med 24 raske personer, hvor Pradaxa blev givet samtidigt med digoxin, så man 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, hvor en øget risiko for blødning eventuelt kan forekomme, hvis de gives samtidig med Pradaxa: Antikoagulantia, såsom ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (LMWH) og heparinderivater (fondaparinux, desirudin), trombolytika og vitamin-K-antagonister, rivaroxaban eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.3) og trombocytfunctions hæmmere såsom GPIIb/IIIa-receptor-antagonister, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor, dextran og sulfinpyrazon (se pkt. 4.4).

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 hyppigheden af alvorlige blødninger 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 trombocytthæmmerne ASA eller clopidogrel risikoen for en alvorlig 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, eller under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.3).

Tabel 7: Interaktioner med antikoagulantia og trombocytfunctions hæmmere

NSAID	Korttidsbehandling med NSAID-præparater har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når de 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 blødningstid 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 dabigatranetexilat 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 dabigatranetexilat sammen med enoxaparin sås en højere anti-FXa/FIIa aktivitet 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 dabigatranrelaterede antikoagulationstests, der var ændret væsentligt ved forbehandling med enoxaparin.

Andre interaktioner**Tabel 8: 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-enzymet. Der forventes derfor ingen dertil relaterede lægemiddelinteraktioner med dabigatran.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

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

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Pradaxa til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

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

Amning

Der er ingen kliniske data for effekten af dabigatran på nyfødte, der ammes. Amningen skal ophøre under behandling med Pradaxa.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for mennesker.

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

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 og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Pradaxas sikkerhed er blevet evalueret i et registreringsstudie, der undersøgte forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren, i to aktivt kontrollerede studier med DVT/LE-behandling, og i et aktivt kontrolleret forebyggende DVT/LE-studie. I disse 4 fase III-studier blev 16.709 patienter eksponeret over for Pradaxa (se tabel 9).

Tabel 9: Antal undersøgte patienter, maksimal daglig dosis i fase III-studier

Indikation	Antal patienter behandlet med Pradaxa	Maksimal daglig dosis
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 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 mest almindeligt rapporterede hændelser er blødninger, der forekommer hos cirka 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 11-14 nedenfor.

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

Tabeloversigt af bivirkninger

Tabel 10 viser bivirkninger registreret i studier og fra data efter markedsføring for indikationerne forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren, behandling af DVT/LE og forebyggelse af DVT/LE. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorgan klasse (SOC) 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 10: Bivirkninger

Systemorganklasse/ Standardbetegnelse	Hyppighed	
	Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren	DVT/LE - behandling og forebyggelse af recidiver
Blod og lymfesystem		
Anæmi	Almindelig	Ikke almindelig
Nedsat hæmoglobin	Ikke almindelig	Ikke kendt
Trombocytopeni	Ikke almindelig	Sjælden
Nedsat hæmatokrit	Sjælden	Ikke kendt
Neutropeni	Ikke kendt	Ikke kendt
Agranulocytose	Ikke kendt	Ikke kendt
Immunsystemet		
Lægemiddeloverfølsomhed	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Udslæt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaction	Sjælden	Sjælden
Angioødem	Sjælden	Sjælden
Urticaria	Sjælden	Sjælden
Bronkospasme	Ikke kendt	Ikke kendt
Nervesystemet		
Intrakraniel blødning	Ikke almindelig	Sjælden
Vaskulære sygdomme		
Hæmatom	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Blødning	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Næseblod	Almindelig	Almindelig
Hæmotyse	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen		
Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig
Abdominal smerter	Almindelig	Ikke almindelig
Diarré	Almindelig	Ikke almindelig
Dyspepsi	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Almindelig	Ikke almindelig
Rektal blødning	Ikke almindelig	Almindelig
Blødning fra hæmoroider	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-sår, inklusive øsofagealt ulcus	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Gastroøsofagitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Gastroøsofageal refluks sygdom	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Dysfagi	Ikke almindelig	Sjælden
Lever og galdeveje		
Unormal leverfunktion/unormal leverfunktionstest	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet alanin-aminotransferase	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet aspartat-aminotransferase	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Sjælden	Ikke almindelig
Hyperbilirubinæmi	Sjælden	Ikke kendt
Hud og subkutane væv		
Blødning i huden	Almindelig	Almindelig
Alopeci	Ikke kendt	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv		

Hæmartrose	Sjælden	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje		
Urogenital blødning, inklusive hæmaturi	Almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Blødning ved injektionsstedet	Sjælden	Sjælden
Blødning omkring kateter	Sjælden	Sjælden
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		
Traumatisk blødning	Sjælden	Ikke almindelig
Blødning fra incisionsstedet	Sjælden	Sjælden

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 nyttigt 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 med 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 kompartment 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 ukontrolleret blødning (se pkt. 4.9).

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer (SPAF)

Tabel 11 viser blødninger opdelt i alvorlige og alle blødninger i det pivotale studie, der undersøgte forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

Tabel 11 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 %)
Gastrointestinal 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 undergrupper, 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 gastrointestinal 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 12 viser blødningstilfælde i de poolede data fra registreringsstudierne RE-COVER og RE-COVER II, der undersøgte behandling af DVT og LE, hvor forekomsten af de primære sikkerhedsendepunkter alvorlig blødning, alvorlig eller klinisk relevant blødning og alle blødninger var signifikant lavere end for warfarin ved et nominelt alfa-niveau på 5 %.

Tabel 12: Blødningstilfælde i studierne RE-COVER og RE-COVER II, der undersøgte behandling af DVT og LE

	Pradaxa 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin	<i>Hazard</i> 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 gastrointestinal 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 gastrointestinale blødninger	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Blødningstilfælde for begge behandlinger tælles fra første indtagelse af Pradaxa eller warfarin efter ophør af parenteral behandling (kun oral behandlingsperiode). Det inkluderer alle blødningstilfælde, som forekom i løbet af behandling med Pradaxa. Alle blødningstilfælde, der opstod under behandlingen med warfarin er inkluderet, med undtagelse af de blødninger, der forekom i den overlappende periode mellem warfarin og parenteral behandling.

Tabel 13 viser blødningstilfælde i registreringsstudiet RE-MEDY, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE. Forekomsten af visse blødningstilfælde (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 13: Blødningstilfælde i studiet RE-MEDY, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE

	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 gastrointestinal 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 gastrointestinale 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 14 viser blødningstilfælde 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 14: Blødningstilfælde i studiet RE-SONATE, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE

	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 gastrointestinal 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 gastrointestinale 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.

Agranulocytose og neutropeni

Fra anvendelse efter godkendelse af Pradaxa er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af agranulocytose og neutropeni. Da bivirkninger ved overvågning efter markedsføring indberettes fra en usikker populationsstørrelse, er det ikke muligt at bestemme hyppigheden på pålidelig vis. Indberetningshyppigheden blev estimeret til 7 hændelser pr. 1 million patientår for agranulocytose, og som 5 hændelser pr. 1 million patientår for neutropeni.

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. Under behandlingen oplevede 2 patienter (22,1 %) lette behandlingsrelaterede bivirkninger (gastroøsofageal reflux/abdominalmerter; abdominalt ubehag) og 1 patient (11,1 %) oplevede en ikke-relateret alvorlig

bivirkning (tilbagevendende VTE i benet) i perioden efter behandling > 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

4.9 Overdosering

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

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

Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af Pradaxa-behandling. Da dabigatran hovedsageligt udskilles via nyrerne, skal tilstrækkelig diurese opretholdes. Da der er en lav proteinbinding, kan dabigatran fjernes ved dialyse, men der forligger begrænset klinisk erfaring fra de kliniske studier, der kan demonstrere nytten heraf (se pkt. 5.2).

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. Koagulationstests 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 alvorlige 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 lavmolekylært 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 trombinhæmmer, og er den i plasma primære aktive form af lægemidlet.

Da trombin (serinprotease) fremmer konverteringen 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*-dyreforsøg i forskellige trombose-dyremodeller har vist, at dabigatran efter intravenøs administration har antitrombotisk effekt og antikoagulerende aktivitet, og det samme er påvist for dabigatranetexilat efter oral indtagelse.

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

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

ECT kan give et direkte mål for aktiviteten af direkte trombinhæmmere.

Den vidt udbredte test for aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) giver en omtrentlig indikation for den antikoagulerende virkning, der kan opnås 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 4) - anses for at være forbundet med en øget blødningsrisiko.

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

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

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

Hos patienter i behandling for 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

Etnisk oprindelse

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

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 multinationalt, randomiseret multicenterstudie med parallelle grupper med 2 blandede doser af dabigatranetexilat (110 mg og 150 mg 2 gange dagligt) sammenlignet med open-label warfarin hos patienter med atrieflimren med moderat til høj risiko for apopleksi og 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 i terapeutisk interval (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, alle blødninger og alvorlige blødninger. En dosis på 150 mg 2 gange dagligt reducerer signifikant risikoen for iskæmisk og hæmoragisk apopleksi, vaskulær død, intrakraniell blødning og alle blødninger i forhold til warfarin. Hyppigheden af alvorlige blødninger med denne dosis var sammenligneligt med warfarin. Hyppigheden 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 15-17 viser i detaljer de vigtigste resultater i den samlede population:

Tabel 15: Analyse 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 hændeshyppighed

Tabel 16: Analyse af første forekomst af iskæmisk eller hæmoragisk 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	
Hæmoragisk 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 hændeshyppighed

Tabel 17: Analyse af overlevelse uanset årsag og kardiovaskulær overlevelse 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
Mortalitet uanset årsag			
Forekomst (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-værdi	0,1308	0,0517	
Vaskulær mortalitet			
Forekomst (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-værdi	0,2081	0,0430	

% refererer til den årlige hændeshyppighed

Tabel 18-19 viser resultater af de primære sikkerhedsendepunkter i relevante delpopulationer:

For de primære endepunkter, apopleksi og systemisk emboli, blev der ikke identificeret nogen undergrupper (såsom alder, vægt, køn, nyrefunktion, etnicitet, mv.) med en anden risikoratio sammenlignet med warfarin.

Tabel 18: *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 undergrupper af forskellig nyrefunktionsstatus og CHADS₂-score.

Tabel 19: 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, som de blev randomiseret til i RE-LY, 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 patienter, der oprindeligt blev randomiseret til at få dabigatranetixilat 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 2 gange dagligt og 150 mg 2 gange dagligt. Der blev ikke observeret nye sikkerhedsfund.

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

Data fra non-interventionsstudier

Under anden fase af et non-interventionsstudie (GLORIA-AF) blev der prospektivt indsamlet data for sikkerhed og virkning hos nydiagnosticerede NVAF-patienter på dabigatranetixilat i daglig klinisk praksis. Studiet omfattede 4.859 patienter på dabigatranetixilat (55 % behandlet med 150 mg 2 gange dagligt, 43 % behandlet med 110 mg 2 gange dagligt, 2 % behandlet med 75 mg 2 gange dagligt). Patienterne blev fulgt i 2 år. Gennemsnitlige CHADS₂- og HAS-BLED-scorer var hhv. 1,9 og 1,2. Gennemsnitlig opfølgningstid for behandlingen var 18,3 måneder. Alvorlige blødningstilfælde opstod hos 0,97 pr. 100 patientår. Livstruende blødning blev rapporteret hos 0,46 pr. 100 patientår, intrakraniell blødning hos 0,17 pr. 100 patientår og gastrointestinal blødning hos 0,60 pr. 100 patientår. Slagtilfælde opstod hos 0,65 pr. 100 patientår.

Ydermere, i et non-interventionsstudie [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] hos over 134.000 ældre patienter med NVAF i USA (der bidrager med behandlingsopfølgningstid på over 37.500 patientår), var dabigatranetixilat (84 % patienter behandlet med 150 mg 2 gange dagligt, 16 % patienter behandlet med 75 mg 2 gange dagligt) forbundet med en nedsat risiko for iskæmisk apopleksi (*hazard ratio* 0,80; 95 % konfidensinterval [CI] 0,67 - 0,96), intrakraniell blødning (*hazard ratio* 0,34; CI 0,26 - 0,46) og mortalitet (*hazard ratio* 0,86; CI 0,77 - 0,96) og en øget risiko for gastrointestinal blødning (*hazard ratio* 1,28; CI 1,14 - 1,44), sammenlignet med warfarin. Der blev ikke fundet nogen forskel for alvorlig blødning (*hazard ratio* 0,97; CI 0,88 - 1,07).

Disse observationer fra daglig klinisk praksis er i overensstemmelse med de etablerede profiler for sikkerhed og virkning for dabigatranetexilat i RE-LY-studiet for denne indikation.

Patienter, der gennemgår kateterablation for atrieflimren

Et prospektivt, randomiseret, open-label, eksplorativt multicenterstudie med blindet, central evaluering af endepunkter (RE-CIRCUIT) blev udført hos 704 patienter, der var i stabil behandling med antikoagulantia. Studiet sammenlignede kontinuerlig behandling med dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt med kontinuerlig behandling med INR-justeret warfarin ved kateterablation for paroksysk eller vedvarende atrieflimren. Ud af de 704 patienter i studiet, gennemgik 317 patienter, der fik dabigatran, og 318 patienter, der fik warfarin, ablation for atrieflimren. Alle patienterne fik foretaget transøsofageal ekkokardiografi (TEE) før kateterablation. Alvorlig blødning evalueret i henhold til ISTH-kriterier, som var studiets primære endepunkt, forekom hos 5 (1,6 %) patienter i gruppen med dabigatranetexilat, og hos 22 (6,9 %) patienter i gruppen med warfarin (risikoforskel -5,3 %; 95 % CI -8,4; -2,2; $p = 0,0009$). Der var ingen apopleksi/systemisk emboli/TCI (sammensat hændelse) i armen med dabigatranetexilat og én hændelse (TCI) i armen med warfarin fra ablationstidspunktet til 8 uger efter. Dette eksplorative studie viste, at dabigatranetexilat blev forbundet med en signifikant reduktion i hyppigheden af MBE ved ablation sammenlignet med INR-justeret warfarin.

Patienter, som gennemgik perkutan koronar intervention (PCI) med stenting

Et prospektivt, randomiseret, *open-label* studie (fase IIIb) med blindet endepunkt (PROBE) til evaluering af dobbeltterapi med dabigatranetexilat (110 mg eller 150 mg 2 gange dagligt) plus clopidogrel eller ticagrelor (P2Y12-antagonist) vs. tripleterapi med warfarin (justeret til INR 2,0-3,0) plus clopidogrel eller ticagrelor og aspirin, blev udført hos 2.725 patienter med non-valvulær atrieflimren, der gennemgik PCI med stenting (RE-DUAL PCI). Patienterne blev randomiseret til dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt dobbeltterapi, dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt dobbeltterapi eller warfarin tripleterapi. Ældre patienter uden for USA (≥ 80 år i alle lande, ≥ 70 år i Japan) blev randomiseret til gruppen med dabigatranetexilat 110 mg dobbeltterapi eller til gruppen med warfarin tripleterapi. Det primære endepunkt var et kombineret endepunkt med alvorlige blødninger, baseret på ISTH-definitionen, eller klinisk relevante ikke-alvorlige blødningstilfælde.

Forekomsten af det primære endepunkt var 15,4 % (151 patienter) i gruppen med dabigatranetexilat 110 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 26,9 % (264 patienter) i gruppen med warfarin tripleterapi (HR 0,52; 95 % CI 0,42; 0,63; $p < 0,0001$ for non-inferioritet, og $p < 0,0001$ for superioritet) og 20,2 % (154 patienter) i gruppen med dabigatranetexilat 150 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 25,7 % (196 patienter) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripleterapi (HR 0,72; 95 % CI 0,58; 0,88; $p < 0,0001$ for non-inferioritet og $p = 0,002$ for superioritet). Som en del af den beskrivende analyse var TIMI (trombolyse ved myokardieinfarkt) alvorlige blødningstilfælde lavere i begge grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi, end i gruppen med warfarin tripleterapi: 14 hændelser (1,4 %) i gruppen med dabigatranetexilat 110 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 37 hændelser (3,8 %) i gruppen med warfarin tripleterapi (HR 0,37; 95 % CI 0,20; 0,68; $p = 0,002$), og 16 hændelser (2,1 %) i gruppen med dabigatranetexilat 150 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 30 hændelser (3,9 %) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripleterapi (HR 0,51; 95 % CI 0,28; 0,93; $p = 0,03$). Begge grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi havde lavere hyppigheder af intrakraniell blødning end den tilsvarende gruppe med warfarin tripleterapi: 3 hændelser (0,3 %) i gruppen med 110 mg dabigatranetexilat dobbeltterapi, sammenlignet med 10 hændelser (1,0 %) i gruppen med warfarin tripleterapi (HR 0,30; 95 % CI 0,08; 1,07; $p = 0,06$), og 1 hændelse (0,1 %) i gruppen med 150 mg dabigatranetexilat dobbeltterapi, sammenlignet med 8 hændelser (1,0 %) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripleterapi (HR 0,12; 95 % CI 0,02; 0,98; $p = 0,047$). Forekomsten af det sammensatte endepunkt af død, tromboemboliske hændelser (myokardieinfarkt, apopleksi eller systemisk emboli) eller ikke planlagt revaskularisering i de to kombinerede grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi var non-inferior til gruppen med warfarin tripleterapi (hhv. 13,7 % vs. 13,4 %, HR 1,04; 95 % CI: 0,84; 1,29; $p = 0,0047$ for non-inferioritet). Der var ingen statistiske forskelle i de individuelle komponenter af endepunkterne for virkning, hverken mellem grupperne med dabigatranetexilat dobbeltterapi eller med warfarin tripleterapi.

Dette studie viste, at dobbeltterapi med dabigatranetexilat og en P2Y12-antagonist reducerede blødningsrisikoen signifikant vs. warfarin trippelterapi, med non-inferioritet for de samlede tromboemboliske hændelser, hos patienter med atrieflimren, der gennemgik PCI med stenting.

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, duplikat-studier, RE-COVER og RE-COVER II.

Disse studier sammenlignede dabigatranetexilat (150 mg 2 gange dagligt) med warfarin (behandlingsmål INR 2,0-3,0). Det primære mål var, om dabigatranetexilat var non-inferior i forhold til warfarin til reduktion af forekomsten af det sammensatte primære endepunkt, recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE og relateret død indenfor den 6 måneder lange behandlingsperiode.

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

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

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

Tabel 20: 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 perioden efter-behandlingen.

	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 %)
Hazard ratio vs warfarin (95 % konfidensinterval)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundære virkningsendepunkter		
Recidiverende symptomatisk VTE og død uanset årsag	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % konfidensinterval	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatisk DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % konfidensinterval	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatisk LE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % konfidensinterval	0,70; 1,54	0,67; 1,49
VTE-relateret død	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % konfidensinterval	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Død uanset årsag	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % konfidensinterval	1,49; 2,62	1,52; 2,66

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) med 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 (median 535,0 dage). Patienter randomiseret til warfarin var i det terapeutiske interval (INR 2,0-3,0) i en mediantid på 64,9 %.

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 21: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) indtil afslutning af perioden efter behandling 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</i> ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)	1,44 (0,78; 2,64)	
Non-inferioritetsmargin	2,85	
Patienter med bivirkning ved 18 måneder	22	17
Samlet risiko ved 18 måneder (%)	1,7	1,4
Risikoforskel vs. warfarin (%)	0,4	
95 % konfidensinterval		
Non-inferioritetsmargin	2,8	
Sekundære virkningsendepunkter		
Recidiverende symptomatisk VTE og død uanset årsag	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % konfidensinterval	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatisk DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % konfidensinterval	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatisk LE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % konfidensinterval	0,34; 1,28	0,11; 0,82
VTE-relateret død	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Død uanset årsag	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % konfidensinterval	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Formålet med RE-SONATE-studiet var at vurdere dabigatranetexilats superioritet versus 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, indtil opfølgningen var færdig, 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 22: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) indtil afslutningen af perioden efter behandling 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 %)
<i>Hazard ratio</i> 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 for nylig havde fået udskiftet en hjerteklap (dvs. i forbindelse med det aktuelle hospitalsophold) eller hos patienter, der for mere end 3 måneder siden har fået udskiftet en hjerteklap. Der blev observeret flere tromboemboliske hændelser (hovedsageligt apopleksi og symptomatisk/asymptomatisk kunstig hjerteklaptrombose) og flere blødningstilfælde ved behandling med dabigatranetexilat end med warfarin. Hos de nyligt opererede patienter blev der overvejende set alvorlige 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 at fremlægge resultaterne af studier med Pradaxa i alle undergrupper af den pædiatriske population for de godkendte indikationer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Farmakokinetiske og -dynamiske parametre blev undersøgt i et open-label studie af sikkerhed og tolerance hos 9 stabile unge (12 til < 18 år), der fik dabigatranetexilat 2 gange dagligt i 3 sammenhængende dage (i alt 6 doser) umiddelbart efter afslutning af standard-antikoagulationsbehandling. Alle patienter fik initialt 1,71 (± 10 %) mg/kg kropsvægt dabigatranetexilat (80 % af voksensdosis på 150 mg/70 kg justeret i forhold til patientens vægt). Ud fra koncentrationen af

dabigatran og en klinisk evaluering blev dosis efterfølgende justeret til måldosis af dabigatranetexilat på $2,14 (\pm 10 \%)$ mg/kg kropsvægt (100 % af voksendosis justeret i forhold til patientens vægt). Hos denne lille gruppe af unge var dabigatranetexilat-kapsler tilsyneladende tolereret, idet kun 2 patienter rapporterede tre lette og kortvarige gastrointestinale bivirkninger. 72 timer efter behandlingsstart (formodet dabigatran-*trough*-niveau ved *steady state* eller tæt på *steady state*-betingelser) var koagulationen kun en smule forlænget med henholdsvis en aPTT med maksimum 1,60 gange, ECT 1,86 gange og Hemoclot® TT (Anti-FIIa) 1,36 gange. Plasmakoncentrationen af dabigatran ved slutdoser på mellem 100 mg og 150 mg (gennemsnitsdosis normaliseret ved total dabigatran-plasmakoncentration på 0,493 ng/ml/mg), observeret efter 72 timer, var relativt lave, mellem 32,9 ng/ml og 97,2 ng/ml.

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 kløvning ved esterasekatalyseret hydrolyse af prodrugtet dabigatranetexilat til det aktive stof dabigatran. Den absolutte biotilgængelighed af dabigatran efter oral indtagelse af Pradaxa var ca. 6,5 %. Efter oral administration af Pradaxa til raske frivillige ses en hurtig stigning i plasmakoncentrationen og C_{\max} opnås i løbet af 0,5-2,0 timer efter administration.

Absorption

Absorptionen af dabigatranetexilat 1-3 timer efter afsluttet operation, påvistes i et absorptionsstudie at være relativt langsom sammenlignet med det, man så hos raske frivillige. Studiet viste tillige en jævn plasmakoncentrationstids-kurve uden store stigninger i den maksimale plasmakoncentration. C_{\max} blev opnået 6 timer efter administration i den postoperative fase pga. faktorer såsom 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 hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-kapselskallen i forhold til indtagelse af en hel kapsel. For at undgå en utilsigtet øget biotilgængelighed af dabigatranetexilat bør HPMC-kapslerne derfor altid indtages uåbnede (se pkt. 4.2.).

Fordeling

Det er blevet observeret, at proteinbinding af dabigatran er lav (34-35 %) og koncentrationsuafhængig. Fordelingsvolumen var 60-70 l, hvilket overstiger mængden af den samlede kropsvæske og antyder en moderat vævsfordeling 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 ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges ved nedsat nyrefunktion, som vist i tabel 23.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Tabel 23: 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 mediane CrCL i RE-COVER-studiet var 100,4 ml/min. 21,7 % af patienterne 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 mediane CrCL i RE-MEDY- og RE-SONATE-studierne var henholdsvis 99,0 ml/min og 99,7 ml/min. Henholdsvis 22,9 % og 22,5 % af patienterne havde CrCL > 50- < 80 ml/min, og henholdsvis 4,1 % og 4,8 % havde CrCL mellem 30 og 50 ml/min i RE-MEDY- og RE-SONATE-studierne.

Ældre patienter

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Vægt

For patienter, der vejer > 100 kg, var *trough*-koncentrationen 20 % lavere sammenlignet med patienter på 50-100 kg. De fleste patienter (80,8 %) vejede ≥ 50-100 kg, og for dem sås ingen klar forskel. (se pkt. 4.2 og 4.4). For patienter < 50 kg er kun begrænsede data tilgængelige.

Køn

Hos kvindelige AF-patienter målt i gennemsnit 30 % højere *trough* og post-dosis koncentrationer. Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 4.2).

Etnisk oprindelse

Der er ikke observeret klinisk relevante 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

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet.

De virkninger, der blev observeret i de udførte studier af toksicitet efter gentagne doser skyldtes dabigatrans kraftige farmakodynamiske effekt.

Der blev observeret en påvirkning af fertiliteten hos hundyr ved et fald i implantationer og en øgning i præimplantationstab ved 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 toksiske for moderdyret (5 til 10 gange plasmaeksponeringen hos patienterne). I det præ- og postnatale studie sås en stigning i fostermortalitet ved doser, der var toksiske for moderdyret (en dosis, der svarer til en plasmaeksponering 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 maks. 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
indigocarmin (E 132)
hypromellose

Sort tryksværite

shellac
sort jernoxid (E 172)
kaliumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

Blister og beholder

3 år

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blister

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Beholder

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kartoner indeholdende 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 hårde kapsler i perforerede aluminiums-enkeltdosis-blistre.

Multipakning indeholdende 3 pakninger af 60 x 1 hårde kapsler (180 hårde kapsler) i perforerede aluminiums-enkeltdosis-blistre.

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

Kartoner indeholdende 6 hvide blisterkort (60 x 1) i perforerede hvide 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 trækkes af, og kapslen kan tages ud.
- Kapslen må ikke trykkes ud gennem blisterfolien.
- Blisterfolien må kun trækkes af, når der er behov for en kapsel.

Når en kapsel tages ud af *beholderen*, skal følgende instruktioner overholdes:

- Låget åbnes ved at trykke låget ned og dreje det.
- Når kapslen er taget ud af beholderen, skal låget straks sættes på igen, og beholderen skal 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/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. marts 2008

Dato for seneste fornyelse: 08. januar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

14. maj 2020

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel 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