

# PRODUKTRESUMÉ

for

Pradaxa® 75 mg, hårde kapsler

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pradaxa® 75 mg, hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én hård kapsel indeholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Kapslen: uigennemsigtig hvid top og uigennemsigtig hvid bund, størrelse 2 og indeholdende gullige pellets. Boehringer Ingelheims logo er trykt på hættten, "R75" på skallen.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

*Primær forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) ved ortopædkirurgi*

*Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE)*

*Efter elektiv knæalloplastik*

Den anbefalede dosis af Pradaxa er 220 mg én gang dagligt i form af 2 kapsler a 110 mg. Behandlingen med Pradaxa skal påbegyndes med en enkelt kapsel a 110 mg inden for 1-4 timer efter afsluttet operation. Efterfølgende gives 2 kapsler én gang dagligt i 10 dage i alt.

### *Efter elektiv hoftealloplastik*

Den anbefalede dosis af Pradaxa er 220 mg én gang dagligt i form af 2 kapsler a 110 mg. Behandlingen med Pradaxa skal påbegyndes med en enkelt kapsel a 110 mg inden for 1-4 timer efter afsluttet operation. Efterfølgende gives 2 kapsler én gang dagligt i 28-35 dage i alt.

Til følgende patientgrupper er den anbefalede dosis af Pradaxa 150 mg én gang dagligt i form af 2 kapsler a 75 mg.

Behandlingen skal påbegyndes inden for 1-4 timer efter afsluttet operation med en enkelt kapsel a 75 mg (første dag), og derefter 2 kapsler én gang dagligt i 10 dage (knæalloplastik) eller 28-35 dage (hoftealloplastisk).

- Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL) 30-50 ml/min) [se afsnittet Nedsat nyrefunktion (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)]
- Patienter i samtidig behandling med verapamil, amiodaron, kinidin [se afsnittet Samtidig behandling med Pradaxa og svage til moderate P-glykoprotein (P-gp)-inhibitorer, (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)]
- Patienter på 75 år eller derover [se afsnittet Ældre (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)]

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

Vurdering af nyrefunktionen (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi):

Alle patienter:

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

Metoden, der blev anvendt til at estimere nyrefunktionen (CrCL i ml/min) under den kliniske udvikling af Pradaxa, var Cockcroft-Gault-metoden. Formlen er som følger:

- For kreatinin i µmol/l:

$$1,23 \times \frac{(140 - \text{alder [år]}) \times \text{vægt [kg]} (\times 0,85, \text{ hvis kvinde})}{\text{serumkreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

Denne metode anbefales til vurdering af patienternes CrCL før og under behandling med Pradaxa.

### Særlige populationer

#### Nedsat nyrefunktion (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)

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

Der er begrænset klinisk erfaring hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min). Der bør udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter. Den anbefalede dosis er 150 mg én gang dagligt i form af 2 kapsler a 75 mg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Samtidig behandling med Pradaxa og svage til moderate P-glykoprotein (P-gp)-inhibitorer, f.eks. amiodaron, kinidin eller verapamil (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)

Ved samtidig behandling med dabigatranetexilat og amiodaron, kinidin eller verapamil skal dosis af Pradaxa reduceres til 150 mg som 2 kapsler a 75 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4 og 4.5), og lægemidlerne skal tages samtidigt.

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

Ældre (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)

Der er begrænset klinisk erfaring med ældre patienter (>75 år). Der bør udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter. Den anbefalede dosis er 150 mg én gang dagligt i form af 2 kapsler a 75 mg (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

Nedsat leverfunktion (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)

Patienter med forhøjede levertal, defineret som > 2 gange øvre normalgrænse (ULN), var udelukket fra de kliniske studier, hvor forebyggelse af VTE efter elektiv hofter-eller knæalloplastik blev undersøgt. Der er således ingen erfaringer med behandling, hvorfor Pradaxa ikke kan anbefales til denne delpopulation af patienter (se pkt. 4.4 og 5.2). Nedsat leverfunktion og anden leversygdom, som forventes at have indvirkning på overlevelsen, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Vægt (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)

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

Køn (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)

Dosisjustering er ikke nødvendig ud fra de tilgængelige kliniske og kinetiske data (se pkt. 5.2).

Behandlingsskift (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)

*Fra Pradaxa til parenteral antikoagulans*

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

### *Fra en parenteral antikoagulant til Pradaxa*

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

### Pædiatrisk population (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)

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

### Glemte dosis (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)

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

Der må ikke tages dobbeltdosis som erstatning for glemte doser.

### Administration (primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi)

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

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Nedsat leverfunktion

Patienter med forhøjede levertal, defineret som > 2 gange øvre normalgrænse (ULN), var udelukket fra de kliniske studier, hvor forebyggelse af VTE efter elektiv hoft- eller knæalloplastik blev undersøgt. Der er således ingen erfaringer med behandling, hvorfor Pradaxa ikke kan anbefales til denne population af patienter.

## Risiko for blødning

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

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

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

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

Behandling med acetylsalicylsyre (ASA), clopidogrel eller nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), eller tilstedeværelsen af esophagitis, gastritis eller gastroøsofageal reflux øger risikoen for gastrointestinal blødning. Administrationen af en PPI kan overvejes for at forebygge gastrointestinal blødning.

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

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

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

Tabel 1: Faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder $\geq$ 75 years
Faktorer, der øger dabigatran-plasmaniveauet	<u>Betydende:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Moderat nedsat nyrefunktion (30-50 ml/min CrCL)</li><li>• Samtidig administration af P-gp-inhibitorer (hvoraf nogle er kontraindiceret, se pkt. 4.3 og 4.5)</li></ul> <u>Mindre betydende:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lav legemsvægt (&lt; 50 kg)</li></ul>
Farmakodynamiske interaktioner	<ul style="list-style-type: none"><li>• ASA</li><li>• NSAID</li><li>• Clopidogrel</li><li>• SSRI eller SNRI</li><li>• Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen</li><li>• antikoagulantia</li></ul>
Sygdomme / procedurer med speciel	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medfødte eller erhvervede</li></ul>

blødningsrisiko	koagulationsforstyrrelser <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocytopeni eller funktionelle trombocyttaggregation defekter</li> <li>• Nylig biopsi, større traume</li> <li>• Bakteriel endokarditis</li> <li>• Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks</li> </ul>
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

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

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

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

Test	
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x gange øvre normalgrænse]	Ingen data
aPTT [x gange øvre normalgrænse]	> 1,3
INR	Bør ikke udføres

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

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

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

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

#### Behandling af akut iskæmisk apopleksi med fibrinolytika

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

#### Interaktion med P-gp-induktorer

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

## Kirurgi og indgreb

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

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

### Akutte operationer/akutte procedurer

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

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

### Subakutte operationer/indgreb

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

### Elektiv kirurgi

Hvis muligt, bør Pradaxa seponeres mindst 24 timer før invasive/kirurgiske procedurer. Det bør overvejes, at seponere Pradaxa 2-4 dage før operation hos patienter med øget risiko for blødning eller ved større operationer, hvor komplet hæmostase kan være påkrævet. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan udskillelsen af dabigatran være forlænget. Dette bør tages i betragtning forud for alle procedurer.

Tabel 3 opsummerer seponeringsreglerne for invasive/kirurgiske procedurer

Tabel 3: Seponeringsregler for invasive/kirurgiske procedurer.

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

### Spinal anæstesi/epidural anæstesi/lumbalpunktur

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

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

### Post-operative fase

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

Patienter med risiko for blødning eller patienter med risiko for overeksponering, især patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-50 ml / min), bør behandles med forsigtighed (se pkt 4.4 og 5.1).

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

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

### Hoftefraktur-kirurgi

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

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Antikoagulanter og trombocytfunctions hæmmere

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

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

Clopidogrel: I et fase I-studie med unge, raske mænd medførte samtidig administration yderligere forlængelse af kapillær blødning i forhold til clopidogrel monoterapi. Hertil kommer, at dabigatran  $AUC_{\tau,ss}$  og  $C_{max,ss}$  og koagulationsparametrene for dabigatrans virkning eller hæmningen af trombocyttaggregationen som målestok for clopidogrels virkning, forblev stort set uændret når kombinationsbehandling blev sammenlignet med de respektive mono-terapier. 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: Virkningen af samtidig administration på blødningsrisikoen, blev undersøgt i et fase II-studie, hvor samtidig indtagelse af ASA blev givet randomiseret til patienter med atrieflimren. Baseret på logistisk regressionsanalyse, kan samtidig indtagelse af ASA og 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt øge blødningsrisikoen fra 12 % til 18 % henholdsvis 24 % med 81 mg henholdsvis 325 mg ASA (se pkt. 4.4).

NSAID: Korttidsbehandling med NSAID-præparater for perioperativ analgesi har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når det administreres samtidigt med dabigatranetexilat.

Langtidsbehandling med NSAID viste i RE-LY-studiet en øget blødningsrisiko på ca. 50 % for både dabigatranetexilat og warfarin. Pga. risikoen for blødning, især med NSAID med en halveringstid >12 timer, anbefales der derfor nøje observation for tegn på blødning (se pkt. 4.4).



LMWH: Samtidig anvendelse af LMWH, såsom enoxaparin er ikke specifikt blevet undersøgt. Efter skift fra 3-dages behandling med 40 mg enoxaparin s.c. én gang dagligt 24 timer efter den sidste dosis af enoxaparin, var eksponeringen for dabigatran lidt lavere end efter administration af kun dabigatranetexilat (enkelt dosis på 220 mg). Efter forudgående behandling med enoxaparin sås en højere anti-FXa/FIIa aktivitet for dabigatran i forhold til behandling med dabigatranetexilat alene. Dette anses for en carry-over-effekt af enoxaparinbehandlingen, og betragtes ikke som klinisk relevant. Der var ikke andre dabigatran relaterede anti-koagulation test, der var ændret væsentligt ved forbehandling med enoxaparin.

#### Interaktioner knyttet til dabigatranetexilats og dabigatrans metaboliske profil

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

#### Transporter-interaktioner

##### P-gp-inhibitorer

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

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

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

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

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

Amiodaron: Ved samtidig indtagelse af Pradaxa og 600 mg amiodaron som enkeltdosis, forblev absorptionsgraden og absorptionshastigheden af amiodaron og dets aktive metabolit DEA praktisk taget uændret.  $AUC$  og  $C_{max}$  for dabigatran var øget med hhv. ca. 60 % og 50 %. Interaktionsmekanismen er ikke fuldstændig klarlagt. I lyset af den lange halveringstid for amiodaron kan lægemiddelinteraktion forekomme i flere uger efter ophør med amiodaron (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ved VTE forebyggende behandling efter hofte- eller knæalloplastik og samtidig indtagelse af amidaron, bør dosis af Pradaxa reduceres til 150 mg én gang dagligt som 2 kapsler a 75 mg (se pkt. 4.2). Tæt klinisk

overvågning anbefales, når dabigatranetexilat gives samtidig med amiodaron og især, hvis der forekommer blødning, specielt hos patienter med en let til moderat nedsat nyrefunktion.

**Kinidin:** Dabigatranetexilat blev givet 2 gange dagligt i 3 konsekutive dage, på dag 3 enten alene eller samtidig med kinidin, som blev doseret med 200 mg hver anden time op til i alt 1.000 mg. Ved samtidig administration steg  $AUC_{\tau}$ , *steady state* og  $C_{\max}$ , *steady state* for dabigatran i gennemsnit med henholdsvis 53 % og 56 % (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ved VTE forebyggende behandling efter hofte- eller knæalloplastik og samtidig indtagelse af dabigatran og kinidin, bør dosis af Pradaxa reduceres til 150 mg én gang dagligt som 2 kapsler a 75 mg (se pkt. 4.2). Tæt klinisk overvågning anbefales, når dabigatranetexilat gives samtidigt med kinidin og især, hvis der forekommer blødning, specielt hos patienter med en let til moderat nedsat nyrefunktion.

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

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

Tæt klinisk overvågning er derfor nødvendig (se efter tegn på blødning eller anæmi), når dabigatran bliver givet samtidig med verapamil. Hos hofte- eller knæalloplastik opererede patienter med normal nyrefunktion, som samtidig får dabigatranetexilat og verapamil, bør dosis af Pradaxa reduceres til 150 mg én gang dagligt som 2 kapsler a 75 mg. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som samtidig får dabigatranetexilat og verapamil, bør det overvejes at reducere dosis af Pradaxa til 75 mg dagligt (se pkt. 4.2 og 4.4). Tæt klinisk overvågning anbefales, når dabigatranetexilat gives samtidigt med verapamil og især, hvis der forekommer blødning, specielt hos patienter med en let til moderat nedsat nyrefunktion.

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

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

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

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

gange og 1,23 gange (+27 % og +23 %) sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Forskudt indtagelse på 2 timer anbefales ved opstart af ticagrelor med en initialdosis på 180 mg.

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

Følgende potente P-gp-inhibitorer er ikke blevet klinisk undersøgt, men ud fra *in vitro* resultaterne kan en lignende effekt som med ketoconazol forventes:

Itraconazol og ciclosporin, som er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

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

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

#### P-gp-induktorer

Samtidig indtagelse af P-gp-induktorer (såsom rifampicin, perikon (*Hypericum perforatum*), carbamazepin eller phenytoin) forventes at resultere i nedsatte dabigatran-koncentrationer og bør undgås (se pkt 4,4 og 5,2).

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

#### Andre lægemidler, der kan påvirke P-gp

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

#### P-gp-substrater

Digoxin: I et studie med 24 raske 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.

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

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

#### Gastrisk pH

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder / Kontraception hos mænd og kvinder

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

##### Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for mennesker.

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

##### Graviditet

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

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

##### Amning

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Opsummering af sikkerhedsprofilen

I alt 10.795 patienter blev behandlet med mindst en dosis lægemiddel i 6 aktivt-kontrollerede studier med henblik på forebyggelse af VTE. Af disse blev 6.684 behandlet med 150 mg eller 220 mg Pradaxa dagligt.

De oftest rapporterede bivirkninger er blødninger, der forekommer hos cirka 14 % af patienterne. Hyppigheden af alvorlige blødninger (inklusive blødninger fra sår) er mindre end 2 %.

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

## Tabeloversigt af bivirkninger

Tabel 4 viser bivirkninger opdelt efter systemorganklasser i henhold til MedDRA og hyppighed i henhold til følgende klassifikation: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til,  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til,  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til,  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4: Bivirkninger

Systemorganklasse / Standardbetegnelse	
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Nedsat hæmoglobin	Almindelig
Anæmi	Ikke almindelig
Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
Trombocytopeni	Sjælden
<b>Immunsystemet</b>	
Lægemiddeloverfølsomhed	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaktion	Sjælden
Angioødem	Sjælden
Urticaria	Sjælden
Udslæt	Sjælden
Pruritus	Sjælden
Bronkospasme	Ikke kendt
<b>Nervesystemet</b>	
Intrakraniel blødning	Sjælden
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Hæmatom	Ikke almindelig
Sårblødning	Ikke almindelig
Blødning	Sjælden
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Næseblod	Ikke almindelig
Hæmoptyse	Sjælden
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Gastrointestinal blødning	Ikke almindelig
Rektal blødning	Ikke almindelig
Blødning fra hæmorider	Ikke almindelig
Diarré	Ikke almindelig
Kvalme	Ikke almindelig
Opkastning	Ikke almindelig
Mavesår, inklusive øsofagealt ulcus	Sjælden
Gastroøsofagitis	Sjælden
Gastroøsofageal refluks sygdom	Sjælden
Abdominal smerter	Sjælden
Dyspepsi	Sjælden
Dysfagi	Sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>	
Unormal leverfunktion/ unormal leverfunktionstest	Almindelig
Forhøjet alanin-aminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjet aspartat-aminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzymer	Ikke almindelig

Hyperbilirubinæmi	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	
Blødning i huden	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Hæmartrose	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	
Urogenital blødning, inklusive hæmaturi	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Blødning ved injektionsstedet	Sjælden
Blødning omkring kateter	Sjælden
Blodigt sekret	Sjælden
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Traumatisk blødning	Ikke almindelig
Hæmatom efter procedure	Ikke almindelig
Blødning efter procedure	Ikke almindelig
Sekretion efter procedure	Ikke almindelig
Sårsekret	Ikke almindelig
Blødning fra incisionsstedet	Sjælden
Postoperativ anæmi	Sjælden
Kirurgiske og medicinske procedurer	
Sårdrænage	Sjælden
Drænage efter procedure	Sjælden

### Blødning

Tabel 5 viser antallet (%) af patienter, der fik bivirkningen blødning under den VTE-forebyggende behandling i de to pivotale kliniske studier. Opdeling i henhold til dosis.

Tabel 5: Antallet (%) af patienter, der fik bivirkningen blødning.

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

Definitionen af bivirkningen alvorlig blødning i RE-NOVATE og RE-MODEL studierne var følgende:

- letal blødning
- klinisk åbenlys blødning ud over forventet og forbundet med  $\geq 20$  g/l (sv.t. 1,24 mmol/l) fald i hæmoglobin, udover det forventede
- klinisk åbenlys blødning ud over forventet og førende til transfusion af  $\geq 2$  enheder pakkede celler eller fuldblod udover det forventede
- symptomatisk retroperitoneal, intrakraniel, intraokulær eller intraspinal blødning
- blødning, der kræver behandlingsophør
- blødning, der fører til re-operation

Objektive målinger var påkrævet for retroperitoneale blødninger (ultralyd eller computertomografi (CT)-scanning), og for intrakranielle og intraspinal blødninger (CT-scanning eller Magnetisk Resonans Skanning).

### 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](http://www.meldenbivirkning.dk)  
E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

## **4.9 Overdosering**

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

I tilfælde af mistanke om overdosis, kan koagulationstest hjælpe til at påvise en evt. blødningsrisiko (se pkt 4,4 og 5,1). En kalibreret kvantitativ dTT test eller gentagne dTT målinger kan medvirke til at estimere forventede tidspunkter for, hvornår dabigatrankoncentrationen når bestemte niveauer (se pkt. 5.1), også i tilfælde, hvor yderligere foranstaltninger, f.eks. dialyse er blevet indledt.

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

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

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

## Virkningsmekanisme

Dabigatranetexilat er et lav-molekylært prodrug, som ikke udviser nogen farmakologisk aktivitet. Efter oral indtagelse absorberes dabigatranetexilat hurtigt og omdannes til dabigatran via esterasekatalyseret hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel, direkte trombin-hæmmer, og er den i plasma aktive del af lægemidlet.

Da trombin (serinprotease) fremmer ændringen af fibrinogen til fibrin i koagulationskaskaden, vil en hæmning af trombin forhindre udviklingen af tromber. Dabigatran hæmmer også frit trombin, fibrinbundet trombin og trombininduceret trombocyttaggregation.

## Farmakodynamisk virkning

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (20-28 timer efter den forrige dosis) (se pkt. 4.4 og 4.9) var 67 ng/ml



- 90-percentilen for aPTT ved *trough* (20-28 timer efter den forrige dosis) var 51 sekunder, hvilket er 1,3 gange den øvre normalgrænse.

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

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### Etnicitet

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

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

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

Det primære endepunkt for begge studier var den samlede forekomst af VTE (inklusive lungeemboli, proksimal og distal DVT, hvad enten VTE var symptomatisk eller asymptomatisk (påvist ved rutineflebografi) samt alle dødsfald uanset årsag. Et sekundært endepunkt, som betragtes med større klinisk relevans, var kombinationen af alvorlig VTE (inklusive lungeemboli og proksimal DVT påvist ved rutineflebograf, hvad enten VTE var symptomatisk eller asymptomatisk) og VTE-relateret død. Resultaterne fra begge studier viste, at den antitrombotiske effekt af Pradaxa 220 mg og 150 mg ved total VTE og død uanset årsag statistisk set var non-inferior i forhold til enoxaparin. Ved 150 mg dabigatran var den procentuelle forekomst af alvorlige Ved 150 mg dabigatran var punktestimatet for alvorlig VTE og VTE-relateret død en anelse ringere end for enoxaparin (tabel 6). Ved en dosis på 220 mg dabigatran var punktestimatet for alvorlige VTE og VTE-relateret død en anelse bedre end for enoxaparin (tabel 6).

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

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

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

De data, der vedrører alvorlig VTE og VTE-relateret død er sammenlignelige mht. det primære endepunkt. Dette fremgår af tabel 6.

De data, der vedrører endepunktet for kombinationen af VTE og mortalitet uanset årsag, fremgår af tabel 7.

De data, der vedrører endepunktet blødninger, og som er vurderet til at være alvorlige, fremgår af tabel 8.

Tabel 6: Analyse af alvorlig VTE og VTE-relateret mortalitet i behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE

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

Tabel 7: Analyse af total VTE og dødsfald uanset årsag under behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE

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

Tabel 8: Alvorlige blødningstilfælde set i henholdsvis RE-MODEL- og RE-NOVATE-studierne

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

### Pædiatrisk population

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

### Absorption

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

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

### Distribution

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

$C_{max}$  og AUC var dosisproportionale. Plasmakoncentration for dabigatran viste en biexponentiel nedbrydning med en middel halveringstid på 11 timer hos raske ældre. Efter gentagen indtagelse observeredes en terminal halveringstid på 12-14 timer. Halveringstiden ( $T_{1/2}$ ) var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges ved nedsat nyrefunktion, som vist i tabel 9.

### 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.

### Specielle populationer

#### Nedsat nyrefunktion

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

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

Table 9: 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.

#### 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  $\geq 75$  år og med omkring 22 % lavere *trough*-koncentration hos patienter  $< 65$  år sammenlignet med patienter mellem 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Nedsat leverfunktion

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

#### Vægt

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

#### Køn

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

#### Etnisk oprindelse

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

#### Farmakokinetiske interaktioner

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

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

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Der blev observeret en påvirkning af fertiliteten hos hundyr ved et fald i implantationer og en øgning i præimplantationstab ved doser på 70 mg/kg (5 gange plasmaeksponeringen hos patienter). Hos rotter og kaniner sås et fald i fostervægt og levedygtighed samt en stigning i foster-variation ved doser, der var giftige for moderdyret (5 til 10 gange plasmaeksponeringen hos patienterne). I det præ- og postnatale 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 200 mg/kg.

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

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

#### Kapselindhold

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

#### Kapselskal

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

#### Sort tryksværtc

- shellac
- sort jernoxid (E 172)
- kaliumhydroxid

### 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

### 6.3 Opbevaringstid

Blister og beholder: 3 år

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

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

##### Bliester

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

##### Beholder

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

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

En pakning indeholder 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 som perforerede aluminiums enkelt-dosis-blistre. Desuden findes pakninger, der indeholder 6 hvide blisterkort (60 x 1) som perforerede aluminiums enkelt-dosis-blistre.

Polypropylenbeholder med skruelåg indeholdende 60 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

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

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

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

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/442/001  
EU/1/08/442/002  
EU/1/08/442/003  
EU/1/08/442/004

EU/1/08/442/017

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. marts 2008

Dato for seneste fornyelse: 17. januar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. oktober 2017

Yderligere information om Pradaxa findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside

<http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Tilskudsstatus: Generelt tilskud

Udleveringsgruppe: B

Pris: Dagsaktuel pris findes på [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)