

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 ved ortopædkirurgi

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

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

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

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

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

Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling med Pradaxa

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

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

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

Glemte dosis

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

Der må ikke tages dobbeltdosis som erstatning for glemte doser.

Seponering af Pradaxa

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

Behandlingsskift

Fra Pradaxa til parenteral 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 antikoagulans til Pradaxa:

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

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

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

Ældre

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

Vægt

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

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

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

Administration

Pradaxa er til oral anvendelse.

Kapslerne 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)
- 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 rygmærskade, nylig hjerne-, rygmærvs- eller øjenoperation, nylig intrakraniell blødning, øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse malformationer, vaskulære aneurismer eller større 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 eller dronedaron (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklapper, der kræver behandling med antikoagulant (se pkt. 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for blødning

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

Behandling med trombocytaggregationshæmmere, såsom clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), samt tilstedeværelsen af esophagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks øger risikoen for gastrointestinal blødning.

Risikofaktorer

I tabel 2 er anført faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

Tabel 2: Faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 years
Faktorer, der øger dabigatran-plasmaniveauet	<u>Betydende:</u> <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) <u>Mindre betydende:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lav legemsvægt (< 50 kg)
Farmakodynamiske interaktioner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA og andre trombocyttaggregationshæmmere, såsom clopidogrel • NSAID • SSRI eller SNRI • Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen
Sygdomme / procedurer med speciel blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser • Trombocytopeni eller funktionelle trombocyttaggregation defekter • Nylig biopsi, større traume • Bakteriel endokarditis • Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks

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

Forsigtighedsregler og behandling af blødningsrisiko

For behandling af blødningskomplikationer, se også pkt 4.9.

Benefit-risk-vurdering

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

Tæt klinisk overvågning

Nøje observation af tegn på blødning eller anæmi anbefales i hele behandlingsperioden, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel 2 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

Der anbefales en dosisreduktion som indikeret i pkt. 4.2.

Brug af protonpumpehæmmere

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

Koagulationsparametre i laboratoriet

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

Fortyndet trombintid (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 3 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 3: 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

Behandling af akut iskæmisk apopleksi med fibrinolytika

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

Kirurgi og indgreb

Pradaxa kan eventuelt pauseres hos patienter, der skal opereres eller undergå invasive procedurer 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

Pradaxa 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

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

Elektiv kirurgi

Hvis muligt, bør Pradaxa seponeres mindst 24 timer før invasive/kirurgiske procedurer. Det bør overvejes, at seponere Pradaxa 2-4 dage før operation hos patienter med øget risiko for blødning eller ved større operationer, hvor komplet hæmostase kan være påkrævet.

Tabel 4 opsummerer seponeringsreglerne før invasive/kirurgiske procedurer

Tabel 4: Seponeringsregler før invasive/kirurgiske procedurer.

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

Spinal anæstesi/epidural anæstesi/lumbalpunktur

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

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

Post-operative fase

Behandling med Pradaxa bør 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 væsentlige risikofaktorer for udvikling af tromboemboli er til stede

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

Hoftefraktur-kirurgi

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

Nedsat leverfunktion

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

Interaktion med P-gp-induktorer

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

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 5) forventes at resultere i en øget dabigatran plasmakoncentration.

Hvis ikke andet er udtrykkeligt beskrevet, bør der være tæt klinisk overvågning (nøje observation for tegn på blødning eller anæmi), når dabigatran gives samtidig med stærke P-gp-inhibitorer. Dosisreduktioner kan være nødvendige i kombination med nogle P-gp-inhibitorer (se pkt 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tabel 5: 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 øgedes $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} dabigatran med henholdsvis 2,38 og 2,35 gange, og efter gentagne orale doser på 400 mg ketoconazol dagligt med henholdsvis 2,53 og 2,49 gange.
Dronedaron	Ved samtidig behandling med dabigatranetexilat og 400 mg dronedaron steg dabigatran $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} -værdierne henholdsvis ca. 2,4 og 2,3 gange, efter gentagen dosering to gange dagligt, og ca. 2,1 og 1,9 gange efter en enkelt dosis på 400 mg.
Itraconazol, ciclosporin	Baseret på <i>in vitro</i> -resultater kan der forventes en virkning, som svarer til ketoconazols.
<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.

Forsigtighedsregler ved samtidig anvendelse (se pkt. 4.2 og 4.4)

Verapamil	<p>C_{\max} og AUC af dabigatran øgedes ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat (150 mg) og oral verapamil, men omfanget af denne ændring afhænger af administrationstidspunktet og verapamil formuleringen (se pkt. 4.2 og 4.4).</p> <p>Den største stigning i dabigatraneksponering sås ved første dosis af en verapamilformulering med umiddelbar frigivelse af det aktive stof, givet en time før dabigatranetexilat-indtagelse (stigning i C_{\max} med omkring 2,8 gange og i AUC med omkring 2,5 gange). Effekten blev progressivt mindsket ved administration af en verapamilformulering med forlænget frigivelse (stigning i C_{\max} med omkring 1,9 gange og i AUC med omkring 1,7 gange) eller administration af flere doser verapamil (stigning i C_{\max} med omkring 1,6 gange og i AUC med omkring 1,5 gange).</p> <p>Ved indtagelse af verapamil 2 timer efter indtagelse af dabigatranetexilat, blev der ikke observeret nogen betydningsfuld interaktion (stigning i C_{\max} med omkring 1,1 gang og i AUC med omkring 1,2 gange. Dette kan forklares ved, at absorptionen af dabigatran sker inden for 2 timer.</p>
Amiodaron	<p>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).</p>
Kinidin	<p>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).</p>
Clarithromycin	<p>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.</p>
Ticagrelor	<p>Administration af en enkelt dosis af 75 mg dabigatranetexilat og en initialdosis af ticagrelor på 180 mg førte til en stigning i AUC og C_{\max} for dabigatran på hhv. 1,73 og 1,95 gange. Efter multiple doser af 90 mg ticagrelor 2 gange dagligt blev eksponeringen for dabigatran øget 1,56 og 1,46 gange for hhv. C_{\max} og AUC.</p> <p>Ved samtidig administration af en initialdosis på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatranetexilat (i <i>steady state</i>) steg $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{\max,ss}$ for dabigatran henholdsvis 1,49 gange og 1,65 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Når en initialdosis på 180 mg ticagrelor blev givet 2 timer efter 110 mg dabigatranetexilat (i <i>steady state</i>), blev forøgelsen af dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$ og $C_{\max,ss}$ reduceret henholdsvis 1,27 gange og 1,23 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Forskudt indtagelse på 2 timer anbefales ved opstart af ticagrelor med en initialdosis på 180 mg.</p> <p>Ved samtidig behandling med 90 mg ticagrelor to gange dagligt (vedligeholdelsesdosis) og 110 mg dabigatranetexilat steg den korregerede dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$ og $C_{\max,ss}$ henholdsvis 1,26 gange og 1,29 gange sammenlignet med dabigatran-etexilat givet alene.</p>
Posaconazol	<p>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.</p>

<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 C _{max} og i AUC af dabigatran på henholdsvis 65,5 % og 67 %. Efter seponering af rifampicin aftog induktorstyrkningen resulterende i en dabigatraneksponering tæt på referenceværdien på 7. dagen. Efter yderligere 7 dage sås ingen øget biotilgængelighed.
<u>Proteaseinhibitorer, inklusive ritonavir</u>	
<i>Samtidig anvendelse ikke anbefalet</i>	
F.eks. ritonavir og dets kombinationer med andre proteaseinhibitorer	Disse påvirker P-gp (enten som inhibitor eller som induktor). De er ikke blevet undersøgt, og samtidig behandling med Pradaxa kan derfor ikke anbefales.
<u>P-gp-substrater</u>	
Digoxin	I et studie med 24 raske personer, hvor Pradaxa blev givet samtidigt med digoxin, 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 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 i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.3).

Tabel 6: Interaktioner med antikoagulantia og trombocytfunctions hæmmere

NSAID	Korttidsbehandling med NSAID-præparater har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når det administreres samtidigt med dabigatranetexilat. Langtidsbehandling med NSAID viste en øget blødningsrisiko på ca. 50 % for både dabigatran-etexilat og warfarin.
Clopidogrel	Hos unge, raske mænd medførte samtidig administration af dabigatranetexilat og clopidogrel ikke yderligere forlængelse af kapillær blødning i forhold til clopidogrel monoterapi. Hertil kommer, at dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ og koagulationsparametrene for dabigatrans virkning eller hæmningen af trombocyttaggregationen som målestok for clopidogrels virkning, forblev stort set uændret når kombinationsbehandling blev sammenlignet med de respektive monoterapier. Ved en initialdosis på 300 mg eller 600 mg clopidogrel steg dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ med omkring 30-40 % (se pkt. 4.4)
ASA	Samtidig indtagelse af ASA og 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt kan øge blødningsrisikoen fra 12 % til 18 % henholdsvis 24 % med 81 mg henholdsvis 325 mg ASA (se pkt. 4.4).
LMWH	Samtidig anvendelse af LMWH (såsom enoxaparin) og 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 enoxaparin sås en højere anti-FXa/FIIa aktivitet for dabigatran i forhold til behandling med dabigatranetexilat alene. Dette anses for en <i>carry-over</i> -effekt af enoxaparinbehandlingen, og betragtes ikke som klinisk relevant. Der var ikke andre dabigatran relaterede antikoagulation test, der var ændret væsentligt ved forbehandling med enoxaparin.

Andre interaktioner**Tabel 7: 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 et fase III klinisk studie, der sammenlignede dabigatran med warfarin til forebyggelse af apopleksi hos patienter med atrieflimren (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

Kvinder i den fertile alder

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

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for mennesker.

I dyrestudier blev der observeret en påvirkning af fertiliteten i hundyr med færre implantationer og et øget præimplantationstab ved doser på 70 mg/kg (5 gange højere 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 Pradaxa.

Der er påvist reproduktionstoksicitet ved dyrestudier (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

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

Amning

Der findes ingen kliniske data for effekten af Pradaxa på nyfødte, der ammes.

Amningen skal indstilles, mens der behandles med Pradaxa.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I aktivt-kontrollerede studier med henblik på forebyggelse af VTE blev 6.684 patienter behandlet med 150 mg eller 220 mg Pradaxa dagligt.

De oftest rapporterede hændelser 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 8 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, $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til, $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 8: Bivirkninger

Systemorganklasse / Standardbetegnelse	Hyppighed
Blod og lymfesystem	
Nedsat hæmoglobin	Almindelig
Anæmi	Ikke almindelig
Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
Trombocytopeni	Sjælden
Immunsystemet	
Lægemiddeloverfølsomhed	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaktion	Sjælden
Angioødem	Sjælden
Urticaria	Sjælden
Udslæt	Sjælden
Pruritus	Sjælden
Bronkospasme	Ikke kendt
Nervesystemet	
Intrakraniel blødning	Sjælden
Vaskulære sygdomme	
Hæmatom	Ikke almindelig
Sårblødning	Ikke almindelig
Blødning	Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	
Næseblod	Ikke almindelig
Hæmoptyse	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	
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
Lever og galdeveje	
Unormal leverfunktion/ unormal leverfunktionstest	Almindelig
Forhøjet alanin-aminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjet aspartat-aminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzymmer	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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødningsreaktioner

På grund af den farmakologiske virkningsmekanisme, kan anvendelsen af Pradaxa være forbundet med en øget risiko for okkult eller åben blødning fra alle væv eller organer. Tegnene, symptomerne og sværhedsgraden (herunder dødeligt udfald) vil variere i forhold til placeringen og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien. I de kliniske studier blev mukosale blødninger (f.eks. gastrointestinale, urogenitale) hyppigere observeret under langvarig behandling med Pradaxa, sammenlignet med VKA-behandling. I tillæg til tilstrækkelig klinisk overvågning, er det derfor vigtigt at teste hæmoglobin/hæmatokrit i laboratoriet, for at detektere okkult blødning. Risikoen for blødninger kan være forhøjet hos visse patientgrupper, f.eks. patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og /eller i en samtidig behandling, der påvirker hæmostasen, eller potente P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.4 Risiko for blødning). Blødningskomplikationer kan vise sig som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock.

Kendte blødningskomplikationer som 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 ukontrollabel blødning (se pkt. 4.9).

Tabel 9 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 9: Antallet (%) af patienter, der fik bivirkningen blødning.

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

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

4.9 Overdosering

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

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 erstating af blodtab, foretages efter den ordinerende læges skøn.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombosemidler, direkte virkende trombin-inhibitorer, ATC-kode: B01AE07

Virkningsmekanisme

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

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

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 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 3) - 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 10). Ved en dosis på 220 mg dabigatran var punktestimatet for alvorlige VTE og VTE-relateret død en anelse bedre end for enoxaparin (tabel 10).

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 10.

De data, der vedrører endepunktet for kombinationen af VTE og mortalitet uanset årsag, fremgår af tabel 11.

De data, der vedrører endepunktet blødninger, og som er vurderet til at være alvorlige, fremgår af tabel 12.

Tabel 10: Analyse af alvorlig VTE og VTE-relateret mortalitet i behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE

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

Tabel 11: Analyse af total VTE og dødsfald uanset årsag under behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE

Studier	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
N	880	874	897
Forekomst (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Hazard ratio 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)
Hazard ratio sammenlignet med enoxaparin	0,97	1,07	
95 % konfidensinterval	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabel 12: Alvorlige blødningstilfælde set i henholdsvis RE-MODEL- og RE-NOVATE-studierne

Studier	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 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)

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

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

- nyligt havde fået udskiftet en hjerteklap (i forbindelse med det aktuelle hospitalsophold) eller

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Absorption

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

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

C_{max} og AUC var dosisproportionale.

Den orale biotilgængelighed kan være øget med 75 % efter en enkelt dosis og med 37 % ved *steady state* efter gentagne doser, hvis pellets indtages uden HPMC-kapselskallen i forhold til indtagelse af en hel kapsel. For at undgå en utilsigtet øget biotilgængelighed af dabigatranetexilat bør hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-kapslerne derfor altid indtages uåbnede (se pkt. 4.2.).

Distribution

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

Biotransformation

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

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

Elimination

Plasmakoncentrationer for dabigatran viste et biekspontielt fald med en middel halveringstid på 11 timer hos raske ældre. Efter gentagen indtagelse observeredes en terminal halveringstid på 12-14 timer. Halveringstiden var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges ved nedsat nyrefunktion, som vist i tabel 13.

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).

Tabel 13: 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 ≥ 75 år og med omkring 22 % lavere *trough*-koncentration hos patienter < 65 år sammenlignet med patienter mellem 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

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

Vægt

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

Køn

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

Etnisk oprindelse

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

Farmakokinetiske interaktioner

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

Kapselindhold

vinsyre
akaciegummi
hypromellose

dimeticon 350
talcum
hydroxypropylcellulose

Kapselskal

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

Sort tryksværte

shellac
sort jernoxid (E 172)
kaliumhydroxid

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

Blister og beholder

3 år

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blister

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Beholder

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En pakning indeholder 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 som perforerede aluminiums enkeltdosis-blister.

Pakning, der indeholder 6 hvide blisterkort (60 x 1) som perforerede aluminiums enkeltdosis-blister.

Polypropylenbeholder med skruelåg indeholdende 60 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

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

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

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/442/001
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: 08. januar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

07. juni 2018

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

Tilskudsstatus: Generelt tilskud

Udleveringsgruppe: B

Pris: Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk