

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 110 mg dabigatraneteksilat (som mesilat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Kapsel med lys blå, ugjennomsiktig topp og lys blå, ugjennomsiktig bunn, kapselstørrelse 1, fylt med gulaktige pellets. Kapseltoppen er merket med Boehringer Ingelheim firmasymbol, bunnen med "R110".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer slik som tidligere slag eller TIA (transient ischemic attack); alder ≥ 75 år; hjertesvikt (NYHA klasse \geq II); diabetes; hypertensjon.

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi

Anbefalte doser med Pradaxa og behandlingsvarighet for primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi er vist i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger og behandlingsvarighet for primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi

	Behandlingsstart på operasjonsdagen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep	Vedlikeholdsdose med oppstart på første dag etter kirurgisk inngrep	Varighet for vedlikeholdsdose
Pasienter som har gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi	én enkelt kapsel med 110 mg Pradaxa	220 mg Pradaxa én gang daglig tatt som 2 kapsler à 110 mg	10 dager
Pasienter som har gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi			28-35 dager
<u>Dosereduksjon anbefales</u>			
Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCL 30-50 ml/min))	én enkelt kapsel med 75 mg Pradaxa	150 mg Pradaxa én gang daglig tatt som 2 kapsler à 75 mg	10 dager (kneprotesekirurgi) eller 28-35 dager (hofteprotesekirurgi)
Pasienter som får samtidig behandling med verapamil*, amiodaron, kinidin			
Pasienter som er 75 år eller eldre			

*For pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som samtidig behandles med verapamil, se Spesielle populasjoner

For begge typer kirurgi bør start av behandlingen utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler én gang daglig.

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling med Pradaxa

Hos alle pasienter og spesielt hos eldre (> 75 år) da nedsatt nyrefunksjon kan forekomme hyppig i denne aldersgruppen:

- Før behandling med Pradaxa startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne kreatininclearance (CrCL) for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Under behandlingen må nyrefunksjonen også følges der det er mistanke om nedsatt nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen, etc.).

Metoden som skal brukes til å estimere nyrefunksjon (CrCL i ml/min) er Cockcroft-Gault-metoden.

Glemt dose

Det anbefales å fortsette med de gjenværende daglige dosene av Pradaxa på samme tidspunkt neste dag.

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Seponering av Pradaxa

Seponering av Pradaxa-behandling må ikke skje uten medisinsk rådgivning. Pasienter må oppfordres til å kontakte behandlende lege dersom de utvikler gastrointestinale symptomer som dyspepsi (se pkt. 4.8).

Bytte

Fra Pradaxa til parenteralt antikoagulantium:

Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra Pradaxa til et parenteralt antikoagulantium (se pkt. 4.5).

Fra parenteralt antikoagulantium til Pradaxa:

Det parenterale antikoagulantiet bør seponeres og Pradaxa bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Pradaxa er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCL) < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min) er dosereduksjon anbefalt (se tabell 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk av Pradaxa og svake til moderate P-glykoprotein (P-gp) hemmere, dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil

Doseringen bør reduseres som vist i tabell 1 (se også pkt. 4.4 og 4.5). I dette tilfelle skal Pradaxa og disse legemidlene tas på samme tidspunkt.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som samtidig behandles med verapamil, bør det vurderes å redusere Pradaxa-dosen til 75 mg daglig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eldre

For eldre pasienter > 75 år, er dosereduksjon anbefalt (se tabell 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

Vekt

Det er svært begrenset klinisk erfaring med anbefalt dosering hos pasienter med kroppsvekt < 50 kg eller > 110 kg. På bakgrunn av tilgjengelige kliniske og kinetiske data er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2), men nøye klinisk overvåking anbefales (se pkt. 4.4).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Pradaxa i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom hos pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

Anbefalte doser av Pradaxa for indikasjonene forebyggelse av slag og systemisk embolisme, DVT og LE er vist i tabell 2.

Tabell 2: Doseringsanbefalinger for forebyggelse av slag og systemisk embolisme, DVT og LE

	Doseringsanbefaling
Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer	300 mg Pradaxa tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig
Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	300 mg Pradaxa tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig etter behandling med et parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager
<u>Dosereduksjon anbefales</u>	
Pasienter ≥ 80 år	daglig dose på 220 mg Pradaxa tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig
Pasienter som samtidig bruker verapamil	
<u>Dosereduksjon bør vurderes</u>	
Pasienter 75-80 år	daglig dose med Pradaxa 300 mg eller 220 mg basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning
Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min)	
Pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom	
Andre pasienter med økt blødningsrisiko	

For DVT/LE er anbefalingen om bruk av 220 mg Pradaxa tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser og har ikke vært undersøkt i denne kliniske sammenheng. Se nedenfor og pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2.

Ved intoleranse overfor Pradaxa må pasientene umiddelbart ta kontakt med behandlende lege for å bytte til alternative behandlingsmetoder for forebyggelse av slag og systemisk embolisme assosiert med atrieflimmer eller for DVT/LE.

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling med Pradaxa

Hos alle pasienter og spesielt hos eldre (> 75 år) da nedsatt nyrefunksjon kan forekomme hyppig i denne aldersgruppen:

- Før behandling med Pradaxa startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne kreatininclearance (CrCL) for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

- Nyrefunksjonen må også undersøkes ved mistanke om reduksjon i nyrefunksjonen under behandlingen (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved samtidig bruk av enkelte legemidler).

Ytterligere krav hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter > 75 år:

- Under behandlingen med Pradaxa bør nyrefunksjonen undersøkes minst én gang årlig, eller hyppigere ved behov, i visse kliniske situasjoner der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen).

Metoden som skal brukes til å estimere nyrefunksjon (CrCL i ml/min) er Cockcroft-Gault-metoden.

Behandlingsvarighet

Behandlingsvarighet for Pradaxa ved indikasjonene forebygging av slag og systemisk embolisme, DVT og LE er vist i tabell 3.

Tabell 3: Behandlingsvarighet ved forebygging av slag og systemisk embolisme, DVT og LE

Indikasjon	Behandlingsvarighet
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer	Behandlingen bør fortsette som langtidsbehandling.
DVT/LE	Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning (se pkt. 4.4). Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f. eks. nylig kirurgisk inngrep, traume, immobilisering) og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Glemt dose

En glemt Pradaxadose kan tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Fra 6 timer og frem til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelates.

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Seponering av Pradaxa

Seponering av Pradaxa-behandling må ikke skje uten medisinsk rådgivning. Pasienter må oppfordres til å kontakte behandlende lege dersom de utvikler gastrointestinale symptomer som dyspepsi (se pkt. 4.8).

Bytte

Fra Pradaxa til parenteralt antikoagulantium:

Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte fra Pradaxa til et parenteralt antikoagulantium (se pkt. 4.5).

Fra parenteralt antikoagulantium til Pradaxa:

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og Pradaxa bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra Pradaxa til vitamin K-antagonist (VKA):

Tidspunktet for start av VKA basert på CrCl bør tilpasses på følgende måte:

- CrCl \geq 50 ml/min, VKA bør startes 3 dager før seponering av Pradaxa
- CrCl \geq 30- $<$ 50 ml/min, VKA bør startes 2 dager før seponering av Pradaxa

Siden Pradaxa kan påvirke Internasjonal Normalisert Ratio (INR), vil INR bedre reflektere effekt av VKA først etter at Pradaxa har vært seponert i minst 2 dager. Inntil da bør INR tydes med forsiktighet.

Fra VKA til Pradaxa:

VKA bør seponeres og Pradaxa kan tas når INR er $<$ 2.0.

Konvertering av atrieflimmer (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

Pasienter kan fortsette behandling med Pradaxa i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering.

Kateterablasjon for atrieflimmer (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

Det er ingen tilgjengelige data for 110 mg Pradaxa to ganger daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

For doseringsendringer i denne populasjonen, se tabell 2 ovenfor.

Pasienter med blødningsrisiko

Nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) bør utføres hos pasienter med økt blødningsrisiko (se pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2) og dosejusteringer kan gjøres individuelt utifra en avveining av fordeler og ulemper hos den enkelte (se tabell 2 ovenfor). Koagulasjonstest (se pkt. 4.4) kan være til hjelp for identifisering av pasienter med økt blødningsrisiko grunnet for stor dabigatran eksponering, og for denne pasientgruppen anbefales en redusert dose på 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig. Ved klinisk relevant blødning bør behandlingen avbrytes.

En dosereduksjon bør overveies hos pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom grunnet økt risiko for større gastrointestinale blødninger (se tabell 2 ovenfor og pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Pradaxa er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl $<$ 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Ingen dosejusteringer er nødvendig for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl 50- $<$ 80 ml/min). For pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30-50 ml/min) er anbefalt dosering med Pradaxa også 300 mg tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig. For pasienter med høy blødningsrisiko bør det overveies å redusere Pradaxa dosen til 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.2). Nøye klinisk observasjon anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Samtidig bruk av Pradaxa og svake til moderate P-glykoprotein (P-gp) hemmere dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil

Dosejusteringer er ikke nødvendig ved samtidig bruk av amiodaron eller kinidin (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Dosereduksjon anbefales for pasienter som får samtidig behandling med verapamil (se tabell 2 ovenfor og pkt. 4.4 og 4.5). I dette tilfelle skal Pradaxa og verapamil tas på samme tidspunkt.

Kroppsvekt

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2), men nøye klinisk overvåking anbefales hos pasienter med kroppsvekt < 50 kg (se pkt. 4.4).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Pradaxa i den pediatrike populasjonen ved indikasjon forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer.

For indikasjonen DVT/LE har sikkerhet og effekt av Pradaxa hos barn under 18 år ennå ikke blitt fastslått. Foreløpige tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Pradaxa er til oral bruk

Kapslene kan tas med eller uten mat. Pradaxa skal svelges hele med et glass vann for å lette levering til magen.

Pasientene bør informeres om ikke å åpne kapslene da dette kan gi økt blødningsrisiko (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinal sår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv), heparinderivater (fondaparinux osv), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apiksaban osv), unntatt i spesielle situasjoner som bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent (se pkt. 4.5).
- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med følgende sterke P-gp hemmere: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron (se pkt. 4.5)

- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

Pradaxa bør brukes med forsiktighet ved økt risiko for blødning eller ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen ved å hemme plateaggregasjonen. Ved Pradaxabehandling kan blødning oppstå hvor som helst i kroppen. Uforklarlig fall i hemoglobin, hematokrit og/eller blodtrykk bør lede til undersøkelser for å avdekke et eventuelt blødningsfokus.

For situasjoner med livstruende eller ukontrollert blødning, når rask reversering av dabigatrans antikoagulasjonseffekt er påkrevet, er det spesifikke reverserende midlet (Praxbind, idarusizumab) tilgjengelig (se pkt. 4.9).

I kliniske studier var Pradaxa forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger (GI). En økt risiko ble sett hos eldre (≥ 75 år) for doseregimet med 150 mg to ganger daglig. Ytterligere risikofaktorer (se også tabell 4) omfatter samtidig behandling med plateaggregasjonshemmere som klopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID), likedan øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal reflukssykdom.

Risikofaktorer

Tabell 4 gir en oversikt over faktorer som kan gi økt blødningsrisiko.

Tabell 4: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	<ul style="list-style-type: none"> • Alder ≥ 75 år
Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	<p><u>I høy grad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/min CrCL) • sterke P-gp hemmere (se pkt. 4.3 og 4.5) • samtidig behandling med svake til moderate P-gp hemmere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og tikagrelor, se pkt. 4.5) <p><u>I mindre grad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lav kroppsvekt (< 50 kg)
Farmakodynamiske interaksjoner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopidogrel • NSAID • SSRI eller SNRI • Andre legemidler som kan svekke hemostase
Sykdommer/prosedyrer med spesiell blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser • trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter • nylig biopsi eller større traumer • bakteriell endokarditt • øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal refluks

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter < 50 kg (se pkt. 5.2).

Forholdsregler og håndtering av blødningsrisikoen

For håndtering av blødningskomplikasjoner, se også pkt. 4.9.

Nytte-risikovurdering

Skader, tilstander, prosedyrer og /eller farmakologisk behandling (som NSAIDs, platehemmere, SSRI og SNRI, se pkt. 4.5) som signifikant øker risikoen for større blødninger krever nøye nytte-risiko vurdering. Pradaxa skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen.

Nøye klinisk observasjon

Nøye observasjon for å se etter tegn til blødning eller anemi anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved flere risikofaktorer (se tabell 4 over). Det bør utvises spesiell forsiktighet når Pradaxa administreres samtidig med verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp hemmere) og spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.5).

Nøye observasjon for å se etter tegn til blødning anbefales hos pasienter som samtidig behandles med NSAID (se pkt. 4.5).

Seponering av Pradaxa

Pasienter som utvikler akutt nyresvikt må seponere Pradaxa (se også pkt. 4.3).

Hvis alvorlige blødninger oppstår, må behandlingen seponeres, årsaken til blødningen undersøkes og bruk av det spesifikke reverserende midlet Praxbind (idarusizumab) kan vurderes (se pkt. 4.9 Håndtering av blødningskomplikasjoner).

Dosereduksjon

En dosereduksjon bør enten vurderes eller er anbefalt som vist i pkt. 4.2.

Bruk av protonpumpehemmere

Administrering av en protonpumpehemmer (PPI) kan vurderes for å forebygge GI blødning.

Laboratorieparametere for koagulasjon

Selv om det generelt ikke er nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjon ved bruk av Pradaxa, kan imidlertid måling av antikoagulasjonseffekten av dabigatran være nyttig for å avdekke for stor eksponering av dabigatran hvis det også er tilstedeværelse av tilleggsfaktorer for blødning. Fortynnet trombotest (dTT), ecarin clotting time (ECT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) kan gi nyttig informasjon, men resultatene bør tolkes med forsiktighet på grunn av variabilitet mellom testene (se pkt. 5.1). Internasjonal Normalisert Ratio (INR)- test er upålitelig hos pasienter behandlet med Pradaxa og falske positive forhøyede INR-verdier er blitt rapportert. Måling av INR bør derfor ikke utføres.

Tabell 5 viser terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko (se pkt. 5.1).

Tabell 5: Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko

Test (rett før neste dose)	Indikasjon	
	Primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi	Forebyggelse av slag og systemisk embolisme, DVT/LE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-ganger øvre normalgrense]	Ingen data	> 3
aPTT [x-ganger øvre normalgrense]	> 1,3	> 2
INR	Bør ikke utføres	Bør ikke utføres

Bruk av fibrinolytiske legemidler til behandling av akutt iskemisk slag (hjerneinfarkt)

Bruk av fibrinolytiske legemidler til behandling av akutt iskemisk slag kan overveies hvis dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger øvre normalgrense (ULN) i henhold til lokale referanseverdier.

Kirurgi og intervensjoner

Pasienter som gjennomgår kirurgisk inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko ved samtidig bruk av Pradaxa. Derfor kan det være behov for midlertidig seponering av Pradaxa ved kirurgiske inngrep.

Pasienter kan fortsette behandling med Pradaxa i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Det er ingen tilgjengelige data for 110 mg Pradaxa to ganger daglig hos pasienter som gjennomgår kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.2).

Forsiktighet bør utvises når behandling blir midlertidig seponert i forbindelse med intervensjoner og kontroll av antikoagulasjonsbehandling er berettiget. Utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2) og må tas i betraktning før prosedyrer. Ved slike tilfeller kan koagulasjonstest (se pkt. 4.4 og 5.1) være nyttig for å avgjøre om hemostasen er svekket.

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

Pradaxa skal avbrytes midlertidig. Dersom rask reversering av antikoagulasjonseffekten er påkrevet, er det spesifikke reverserende midlet (Praxbind, idarusizumab) for Pradaxa tilgjengelig.

Reversering av dabigatranbehandling utsetter pasientene for den trombotiske risikoen ved den underliggende sykdommen. Behandling med Pradaxa kan gjenopptas 24 timer etter administrering av Praxbind (idarusizumab) dersom pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er etablert.

Subakutt kirurgi/intervensjoner

Pradaxa skal avbrytes midlertidig. Dersom det er mulig, bør et kirurgisk inngrep/intervensjon utsettes til minst 12 timer etter siste dose. Hvis inngrepet ikke kan utsettes, kan risikoen for blødning være økt. Denne risikoen for blødning bør avveies mot behovet for akutt intervensjon.

Planlagt kirurgi

Dersom det er mulig, bør Pradaxa avbrytes minst 24 timer før invasive eller kirurgiske prosedyrer. Hos pasienter med høyere blødningsrisiko, eller ved større inngrep der det kan være påkrevet med fullstendig hemostase, bør det vurderes å avbryte Pradaxa 2-4 dager før kirurgi

Tabell 6 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer.

Tabell 6: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer

Nyrefunksjon (CrCL i ml/min)	Estimert halveringstid (timer)	Pradaxa bør seponeres før elektiv kirurgi	
		Høy blødningsrisiko eller større inngrep	Standard risiko
≥ 80	~ 13	2 dager før	24 timer før
≥ -50-≤80	~ 15	2-3 dager før	1-2 dager før
≥-30-≤50	~ 18	4 dager før	2-3 dager før (> 48 timer)

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunksjon:

Prosedyrer slik som spinalanestesi vil kreve fullstendig hemostatisk funksjon.

Økt risiko for spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. Første dose av Pradaxa bør administreres minimum to timer etter at kateteret er fjernet. Hos disse pasientene kreves hyppig observasjon for neurologiske tegn og symptomer på spinale eller epidurale hematomer.

Postoperativ fase

Pradaxa bør restartes så snart som mulig etter den invasive prosedyren eller kirurgiske intervensjonen gitt at den kliniske situasjonen tillater det og at adekvat hemostase er etablert.

Pasienter med risiko for blødning eller overeksponering, særlig pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min) bør behandles med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pasienter med høy risiko for død knyttet til kirurgisk inngrep og med risikofaktorer for tromboemboliske hendelser

Da det foreligger begrensede data vedrørende effekt og sikkerhet av Pradaxa hos disse pasientene, bør de behandles med forsiktighet.

Hoftefrakturkirurgi

Det finnes ikke data fra bruk av Pradaxa hos pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi. Behandling kan derfor ikke anbefales.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med forhøyede leverenzymmer > 2 ganger øvre normalverdi ble ekskludert fra hovedstudiene. Klinisk erfaring fra denne pasientgruppen er ikke tilgjengelig. Bruk av Pradaxa er derfor ikke anbefalt til denne pasientgruppen. Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å ha innvirkning på overlevelse er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Interaksjon med legemidler som inducerer P-gp

Samtidig bruk av P-gp indukere er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av dabigatran og bør unngås (Se pkt. 4.5 og 5.2).

Hjerteinfarkt (MI)

I fase III studien, RE-LY (forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, se pkt. 5.1) var årlig forekomst av hjerteinfarkt 0.82, 0.81 og 0.64% for henholdsvis dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig, dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig og warfarin; en økning i relativ risiko for dabigatran på 29% og 27% sammenlignet med warfarin. Følgende subgrupper hadde høyest absolutt risiko for hjerteinfarkt og lik relativ risiko uavhengig av behandlingsarm: pasienter med tidligere hjerteinfarkt, pasienter ≥ 65 år med enten diabetes eller koronarsykdom, pasienter med venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon $< 40\%$, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Høyere risiko for hjerteinfarkt ble observert hos pasienter med samtidig bruk av ASA og klopidogrel eller klopidogrel alene.

I de tre aktivt kontrollerte DVT/LE fase III-studiene ble det rapportert en høyere forekomst av hjerteinfarkt hos pasienter som fikk dabigatraneteksilat enn hos de som fikk warfarin: 0,4% vs. 0,2% i korttidsstudiene RE-COVER og RE-COVER II, og 0,8 % vs. 0,1 % i langtidsstudien RE-MEDY. Økningen var statistisk signifikant i sistnevnte studie ($p=0,022$).

I RE-SONATE-studien, som sammenlignet dabigatraneteksilat med placebo, var forekomsten av hjerteinfarkt 0,1% hos pasienter som fikk dabigatraneteksilat og 0,2% hos pasienter som fikk placebo.

Pasienter med aktiv cancer (DVT/LE)

Effekt og sikkerhet hos DVT/LE-pasienter med aktiv cancer har ikke blitt fastslått.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Transportinteraksjoner

Dabigatraneteksilat er et substrat av effluks transportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp hemmere (se tabell 7) forventes å gi økt dabigatran plasmakonsentrasjon.

Hvis ikke annet er spesifikt beskrevet, er nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) påkrevet når dabigatran er administrert samtidig med sterke P-gp hemmere. Dosereduksjoner kan være påkrevet ved kombinasjon med enkelte P-gp hemmere (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tabell 7: Transportinteraksjoner

<u>P-gp hemmere</u>	
Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3)	
Ketokonazol	Ketokonazol økte den totale dabigatran $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} med henholdsvis 2,38 ganger og 2,35 ganger etter en oral enkeltdose på 400 mg, og med 2,53 ganger og 2,49 ganger etter multipl oral dosering av 400 mg ketokonazol en gang daglig.
Dronedaron	Da dabigatraneteksilat og dronedaron ble gitt på samme tidspunkt, økte den totale dabigatran $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} henholdsvis ca. 2,4 ganger og 2,3 ganger etter multipl dosering av 400 mg dronedaron to ganger daglig, og henholdsvis ca. 2,1 ganger og 1,9 ganger etter en enkelt dose på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Basert på <i>in vitro</i> resultater kan lignende effekt som med ketokonazol forventes.

<i>Samtidig bruk er ikke anbefalt</i>	
Takrolimus	Takrolimus har <i>in vitro</i> vist å ha et tilsvarende nivå av hemmende effekt på P-gp som det man ser med itrakonazol og ciklosporin. Dabigatraneteksilat er ikke blitt klinisk undersøkt sammen med takrolimus. Begrensede kliniske data med et annet P-gp substrat (everolimus) antyder imidlertid at hemming av P-gp med takrolimus er svakere enn det som er observert for sterke P-gp hemmere.
<i>Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.2 og 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Da dabigatraneteksilat (150 mg) ble gitt sammen med oralt verapamil, økte C_{max} og AUC for dabigatran, men størrelsen av denne endringen avhenger av tid fra administrering og verapamil formulering (se pkt. 4.2 og 4.4).</p> <p>Den største økningen i dabigatraneksponering ble observert med første dose av en verapamilformulering med rask frisetting gitt en time før inntak av dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca. 2,8 ganger og AUC med ca. 2,5 ganger). Denne effekten avtok progressivt med administrering av en depotformulering (økning i C_{max} med ca. 1,9 ganger og AUC med ca. 1,7 ganger) eller multiple doser verapamil (økning i C_{max} med ca. 1,6 ganger og AUC med ca. 1,5 ganger).</p> <p>Ingen betydningsfull interaksjon ble observert da verapamil ble gitt 2 timer etter dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca. 1,1 ganger og AUC med ca. 1,2 ganger). Dette forklares med fullstendig absorpsjon av dabigatran etter 2 timer.</p>
Amiodaron	Da Pradaxa ble gitt sammen med en enkelt oral dose på 600 mg amiodaron, forble absorpsjonsgraden og -hastigheten av amiodaron og dets aktive metabolitt DEA i alt vesentlig uforandret. Dabigatran AUC og C_{max} økte med henholdsvis ca. 1,6 ganger og 1,5 ganger. På bakgrunn av den lange halveringstiden for amiodaron kan muligheten for en interaksjon vedvare i uker etter at amiodaron er seponert (se pkt. 4.2 og 4.4).
Kinidin	Kinidin 200 mg ble gitt hver andre time opp til en total dose på 1000 mg. Dabigatraneteksilat ble gitt to ganger daglig i tre påfølgende dager, den tredje dagen med eller uten kinidin. Dabigatran AUC _{τ,ss} og $C_{max,ss}$ økte gjennomsnittlig med henholdsvis 1,53 ganger og 1,56 ganger ved samtidig behandling med kinidin (se pkt. 4.2 og 4.4).
Klaritromycin	Da klaritromycin (500 mg to ganger daglig) ble gitt sammen med dabigatraneteksilat til friske frivillige, ble det observert en økning i AUC på ca. 1,19 ganger og C_{max} på ca. 1,15 ganger.
Tikagrelor	<p>Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en laddningsdose på 180 mg tikagrelor, økte dabigatran AUC og C_{max} henholdsvis 1,73 ganger og 1,95 ganger. Ved gjentatte doser tikagrelor 90 mg to ganger daglig, økte dabigatraneksponeringen henholdsvis 1,56 ganger og 1,46 ganger for C_{max} og AUC.</p> <p>Samtidig administrering av en laddningsdose på 180 mg tikagrelor og 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady state) økte dabigatran AUC_{τ,ss} og $C_{max,ss}$ med henholdsvis 1,49 ganger og 1,65 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Når en laddningsdose på 180 mg tikagrelor ble gitt 2 timer etter 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady state), var økningen av dabigatran AUC_{τ,ss} og $C_{max,ss}$ redusert til henholdsvis 1,27 ganger og 1,23 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Et slikt forskjøvet inntak er den anbefalte administrasjonsmåten for start av tikagrelor med en laddningsdose.</p>

	Samtidig administrering av 90 mg tikagrelor 2 ganger daglig (vedlikeholdsdose) med 110 mg dabigatraneteksilat økte justert dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ henholdsvis 1,26 ganger og 1,29 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene.
Posakonazol	Posakonazol hemmer også P-gp til en viss grad, men er ikke blitt klinisk undersøkt. Forsiktighet bør utvises når Pradaxa administreres sammen med posakonazol.
<u><i>P-gp indukere</i></u>	
<i>Samtidig bruk bør unngås.</i>	
f.eks. rifampicin, johannesurt (Hypericum perforatum), karbamazepin eller fenytoin)	Samtidig administrering er forventet å redusere dabigatrankonsentrasjoner. Predosering av induseren rifampicin 600 mg en gang daglig i 7 dager reduserte total dabigatran toppkonsentrasjon og total eksponering med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den induserende effekten avtok og resulterte i en dabigatraneksponering nær referanseområdet pr. dag 7 etter avsluttet rifampicinbehandling. Ingen økning i biotilgjengelighet ble observert etter ytterligere 7 dager.
<u><i>Proteasehemmere slik som ritonavir</i></u>	
<i>Samtidig bruk er ikke anbefalt</i>	
f.eks. ritonavir og dets kombinasjoner med andre proteasehemmere	Disse påvirker P-gp (enten som hemmer eller induser). Disse er ikke blitt undersøkt og anbefales derfor ikke ved samtidig behandling med Pradaxa.
<u><i>P-gp substrat</i></u>	
Digoksin	I en studie med 24 friske individer, hvor Pradaxa ble gitt samtidig med digoksin, ble ingen endringer for digoksin og ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen for dabigatran sett.

Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

Det foreligger ingen eller kun begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med Pradaxa: antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (LMWH) og heparinderivater (fondaparinux, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.3), og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran og sulfipyrazon (se pkt. 4.4).

Data fra fase III studien RE-LY (se pkt. 5.1) viste at samtidig bruk av andre orale og parenterale antikoagulantia økte hyppigheten av større blødninger med omtrent 2,5 ganger både med dabigatraneteksilat og warfarin. Hovedsakelig var dette relatert til tilfeller der man byttet fra et antikoagulantium til et annet (se pkt. 4.3). De ble også vist at samtidig bruk av platehemmere, ASA eller klopidogrel omtrent doblet hyppigheten av større blødninger både med dabigatraneteksilat og warfarin (se pkt. 4.4).

UFH kan likevel administreres i doser som er nødvendig for å bevare et åpent sentralt vene- eller arteriekateter (se pkt. 4.3).

Tabell 8: Interaksjoner med antikoagulantia og plateaggregasjonshekkere

NSAIDs	NSAIDs gitt som korttids smertebehandling har vist seg å ikke være forbundet med økt blødningsrisiko i kombinasjon med dabigatraneteksilat. Ved kronisk bruk i RE-LY-studien økte NSAIDs blødningsrisikoen med ca. 50 % både for dabigatraneteksilat og warfarin.
Klopidogrel	Hos unge friske mannlige frivillige ble det ikke noen ytterligere forlengelse av kapillær blødningsstid ved samtidig administrering av dabigatraneteksilat og klopidogrel sammenlignet med klopidogrel monoterapi. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ og koagulasjonsmålinger for effekt av dabigatran eller plateaggregasjonshekking som mål for effekt av klopidogrel, forble hovedsakelig uforandret ved sammenligning av kombinert behandling og de respektive monoterapier. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ økte 30–40% med støtdose klopidogrel henholdsvis 300 eller 600 mg (se pkt. 4.4).
ASA	Samtidig behandling med ASA og 150 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig kan gi økt blødningsrisiko fra 12 % til 18 % og 24 % med henholdsvis 81 mg og 325 mg ASA (se pkt. 4.4).
LMWH	Samtidig bruk av lavmolekylære hepariner som enoksaparin og dabigatraneteksilat er ikke blitt spesifikt undersøkt. Etter bytte fra 3 dagers subkutan behandling med enoksaparin 40 mg én gang daglig, var dabigatraneksponeringen 24 timer etter siste enoksaparin-dose litt lavere enn etter administrering av dabigatraneteksilat alene (220 mg enkeldose). Høyere anti-FXa/FIIa aktivitet ble observert etter administrering av dabigatraneteksilat med forbehandling med enoksaparin sammenlignet med aktiviteten etter behandling med dabigatraneteksilat alene. Man anser dette for å være en overføringseffekt av enoksaparinbehandling og betraktes ikke som klinisk signifikant. Andre dabigatran-relaterte antikoagulasjonstester ble ikke signifikant endret av forbehandling med enoksaparin.

Andre interaksjoner

Tabell 9: Andre interaksjoner

<i>Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)</i>	
SSRIs, SNRIs	SSRI og SNRI økte blødningsrisiko i RE-LY i alle behandlingsgruppene.
<i>Substanser som påvirker gastrisk pH</i>	
Pantoprazol	Ved samtidig administrasjon av Pradaxa og pantoprazol, ble det sett en reduksjon av AUC for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med Pradaxa i kliniske studier og samtidig PPI-behandling syntes ikke å redusere effekten av Pradaxa.
Ranitidin	Ranitidin gitt sammen med Pradaxa hadde ingen klinisk relevant effekt på absorpsjonsgraden av dabigatran.

Interaksjoner forbundet med dabigatraneteksilat eller dabigatrans metabolske profil

Dabigatraneteksilat og dabigatran metaboliseres ikke av cytokrom P450 systemet og har ingen effekt *in vitro* på humane cytokrom P450 enzymer. Relaterte legemiddelinteraksjoner forventes derfor ikke med dabigatran.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør unngå graviditet under behandling med Pradaxa.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av Pradaxa hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Pradaxa skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Det foreligger ikke kliniske data på effekten av dabigatran hos barn som ammes. Amming bør avbrytes ved behandling med Pradaxa.

Fertilitet

Ingen tilgjengelige humane data.

I dyrestudier ble det observert en effekt på kvinnelig fertilitet som redusert antall implantasjoner og økt preimplantasjonstap ved 70 mg/kg (5 ganger plasma eksponeringsnivå hos pasienter). Ingen andre effekter på kvinnelig fertilitet ble observert. Det var ingen påvirkning på mannlig fertilitet. Ved toksiske doser hos morddyrene (5-10 ganger plasma eksponeringsnivå hos pasienter), ble det observert redusert vekt og levedyktighet hos fostrene, samt økt føtal variasjon hos rotte og kanin. I pre- og post-natalstudien ble en økning i føtal mortalitet observert ved doser toksiske for avkommet (en dose som tilsvarer et plasma eksponeringsnivå som er 4 ganger høyere enn det som observeres hos pasienter).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pradaxa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerhet av Pradaxa har blitt evaluert i ti fase III-studier med 23 393 pasienter som fikk Pradaxa (se tabell 10).

Tabell 10: Antall pasienter som ble studert, maksimal daglig dose i fase III-studier

Indikasjon	Antall pasienter behandlet med Pradaxa	Maksimal daglig dose
<u>primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi</u>	6684	220 mg
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer	6059 5983	300 mg 220 mg
DVT/LE-behandling (RE-COVER, RE-COVER II)	2553	300 mg

DVT/LE-forebyggelse (RE-MEDY, RE-SONATE)	2114	300 mg
--	------	--------

Totalt ca. 9 % av pasientene som ble behandlet for elektiv hoft eller kneprotesekirurgi (kortidsbehandling opptil 42 dager), 22 % av pasientene med atrieflimmer behandlet for forebyggelse av slag og systemisk embolisme (langtidsbehandling opptil 3 år), 14 % av pasientene behandlet for DVT/LE og 15 % av pasientene behandlet for forebyggelse av DVT/LE opplevde bivirkninger.

De vanligst rapporterte bivirkningene er blødninger som forekommer hos ca. 14 % av pasientene som er kortidsbehandlet for elektiv hoft eller kneprotesekirurgi, 16,6 % av pasienter med atrieflimmer langtidsbehandlet for forebyggelse av slag og systemisk embolisme, og hos 14,4 % av pasientene behandlet for DVT/LE. Videre forekom blødning hos 19,4 % av pasientene i DVT/LE profylaksestudien RE-MEDY, og hos 10,5 % av pasientene i DVT/LE profylaksestudien RE-SONATE.

Pasientpopulasjonene behandlet i de tre indikasjonene er ikke sammenlignbare, og blødningshendelsene er fordelt over flere organklasse systemer (SOC). En oppsummering utifra indikasjon over større blødninger og enhver blødning er angitt i tabell 12–16 nedenfor.

Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og, uavhengig av lokalisasjon, være invalidiserende, livstruende eller fatale. Slike hendelser er imidlertid lite rapportert i kliniske studier.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabell 11 viser bivirkninger identifisert fra studiene for forebyggelse av primær VTE etter hoft eller kneprotesekirurgi, studien av forebyggelse av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer og DVT/LE behandlings- og DVT/LE profylaksestudiene. Disse er klassifisert etter organsystem og frekvens i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 11: Bivirkninger

Organklasse	Frekvens		
	Forebyggelse av primær VTE etter hoft eller kneprotesekirurgi	Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer	DVT/LE behandling og DVT/LE profylakse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Redusert hemoglobin	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Trombocytopeni	Sjeldne	Mindre vanlige	Sjeldne
Redusert hematokrit	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			
Hypersensitivitet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Utslett	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Pruritus	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Angioødem	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Urtikaria	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Bronkospasme	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer			

Intrakranial hemoragi	Sjeldne	Mindre vanlige	Sjeldne
Karsykdommer			
Hematom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning fra sår	Mindre vanlige	-	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Epistakse	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hemoptyse	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer			
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Abdominal smerte	Sjeldne	Vanlige	Mindre vanlige
Diaré	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Dyspepsi	Sjeldne	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Rektal blødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Blødning fra hemorroider	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofagitt	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Oppkast	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Dysfagi	Sjeldne	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier			
Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester	Vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ALAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ASAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Økte leverenzymmer	Mindre vanlige	Sjeldne	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer			
Hudblødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Hemartrose	Mindre vanlige	Sjeldne	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
Urogenital blødning, inkludert hematuri	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Blødning ved injeksjonsstedet	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Blødning ved innstikk av kateter	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Blodig væsking	Sjeldne	-	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			
Blødning ved sår	Mindre vanlige	Sjeldne	Mindre vanlige
Blødning ved innsnittstedet	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Postoperativt hematom	Mindre vanlige	-	-
Postoperativ blødning	Mindre vanlige	-	-
Anemi postoperativt	Sjeldne	-	-
Postoperativ væsking	Mindre vanlige	-	-
Sårsekresjon	Mindre vanlige	-	-

Kirurgiske og medisinske prosedyrer			
Sårdrenering	Sjeldne	-	-
Postoperativ drenering	Sjeldne	-	-

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødningsreaksjoner

På grunn av den farmakologiske virkemåten, kan bruk av Pradaxa forbindes med en økt risiko for skjult eller åpenbar blødning fra vev eller organer. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert fatalt utfall) vil variere ut fra lokalisasjon og graden eller utstrekningen av blødningen og/eller anemien. I de kliniske studiene ble blødning i slimhinner (f.eks. gastrointestinal, urogenital) sett oftere ved langvarig behandling med Pradaxa, sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk observasjon er det derfor nyttig med laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit for å avdekke skjult blødning. Risikoen for blødninger kan være større i enkelte pasientgrupper, f.eks. de pasientene med moderat nedsatt nyrefunksjon og/eller som får samtidig behandling som påvirker hemostasen eller sterke P-gp hemmere (se pkt. 4.4 Blødningsrisiko). Blødningskomplikasjoner kan vises som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk.

Kjente blødningskomplikasjoner, slik som kompartmentsyndrom og akutt nyresvikt på grunn av hypoperfusjon, er blitt rapportert for Pradaxa. Derfor må muligheten for blødning vurderes ved evaluering av tilstanden hos enhver antikoagulert pasient. Et spesifikt reverserende middel for dabigatran, idarucizumab, er tilgjengelig i tilfelle ukontrollerbar blødning oppstår (se pkt. 4.9).

Primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi

Tabell 12 viser antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning i behandlingsperioden i de to pivotale kliniske utprøvingene av VTE-profylakse, etter dose.

Tabell 12: Antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning

	Pradaxa 150 mg en gang daglig N (%)	Pradaxa 220 mg en gang daglig N (%)	Enoksaparin N (%)
Behandlet	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Større blødning	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Enhver blødning	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer og en eller flere risikofaktorer

Tabell 13 viser blødningshendelser angitt som større blødninger og enhver blødning i den pivotale studien som undersøker forebyggelse av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer.

Tabell 13: Blødningshendelser i en studie som undersøker forebyggelse av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer

	Pradaxa 110 mg 2 ganger daglig	Pradaxa 150 mg 2 ganger daglig	Warfarin
Randomiserte pasienter	6015	6076	6022
Større blødning	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniell blødning	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
GI blødning	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)

Fatal blødning	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Mindre blødning	1566 (13,16 %)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Enhver blødning	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

Pasienter som ble randomisert til Pradaxa 110 mg to ganger daglig eller 150 mg to ganger daglig hadde signifikant lavere risiko for livstruende og intrakranielle blødninger sammenlignet med warfarin [$p < 0.05$]. Det totale antall blødninger var også statistisk signifikant redusert hos pasienter som fikk disse to dosene Pradaxa. Pasienter randomisert til Pradaxa 110 mg to ganger daglig hadde signifikant lavere risiko for større blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 0.81 [$p = 0.0027$]). Pasienter randomisert til Pradaxa 150 mg to ganger daglig hadde signifikant høyere risiko for større GI blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 1.48 [$p = 0.0005$]), som primært ble observert hos pasienter ≥ 75 år.

Den kliniske gevinst av dabigatran for forebygging av slag og systemisk embolisme og redusert risiko for intrakraniell blødning sammenlignet med warfarin er opprettholdt på tvers av individuelle subgrupper, som f. eks. nedsatt nyrefunksjon, alder, samtidig behandling med plateaggregasjonshekkere og P-gp hekkere. Noen pasientgrupper har økt risiko for større blødninger ved antikoagulasjonsbehandling, for Pradaxa gjelder dette GI blødning som typisk ble observert de første 3-6 måneder etter oppstart av behandling.

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebygging av residerende DVT og LE hos voksne (DVT/LE behandling)

Tabell 14 viser blødningshendelser i de samlede pivotale studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). I de samlede studiene var forekomsten av de primære sikkerhetsendepunktene større blødning, større eller klinisk relevant blødning og enhver blødning i dabigatraneteksilatgruppen signifikant lavere enn i warfaringruppen ved en nominell alfaverdi på 5 %.

Tabell 14: Blødningshendelser i studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

	Pradaxa 150 mg 2 ganger daglig	Warfarin	Hazard ratio vs. warfarin (95% konfidensintervall)
Pasienter inkludert i sikkerhetsanalysen	2456	2462	
Større blødningshendelser	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0.60 (0,36, 0,99)
Intrakraniell blødning	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0.50 (0,09, 2,74)
Større GI-blødning	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0.83 (0,36, 1,93)
Livstruende blødning	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0.66 (0,19, 2,36)
Større blødningshendelser/klinisk relevante blødninger	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0.56 (0,45, 0,71)
Enhver blødning	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0.67 (0,59, 0,77)
Enhver GI-blødning	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1.27 (0,90, 1,82)

Blødningshendelser fra begge behandlingene er regnet fra første inntak av Pradaxa eller warfarin etter seponering av parenteral terapi (kun oral behandlingsperiode). Dette inkluderer alle blødningshendelser som forekom under behandling med Pradaxa. Alle blødningshendelser som forekom under warfarinbehandling er inkludert, bortsett fra de som forekom i overlappingsperioden mellom warfarin og parenteral behandling.

Tabell 15 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-MEDY som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). Noen blødningshendelser (større blødningshendelser/klinisk relevante blødningshendelser, enhver blødning) var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk Pradaxa sammenlignet med de som fikk warfarin.

Tabell 15: Blødningshendelser i studien RE-MEDY som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

	Pradaxa 150 mg 2 ganger daglig	Warfarin	Hazard ratio vs warfarin (95 % konfidensintervall)
Behandlede pasienter	1430	1426	
Større blødningshendelser	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Intrakraniell blødning	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Kan ikke beregnes*
Større GI-blødning	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Kan ikke beregnes*
Livstruende blødning	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Kan ikke beregnes*
Større blødningshendelser/klinisk relevante blødninger	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Enhver blødning	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Enhver GI-blødning	45 (3,1 %)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*Hazard Ratio kan ikke beregnes siden det ikke er noen hendelse i noen av kohortene/behandlingene.

Tabell 16 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). Forekomsten av kombinasjonen større blødninger/klinisk relevante blødninger og forekomsten av enhver blødning, var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk placebo sammenlignet med de som fikk Pradaxa.

Tabell 16: Blødningshendelser i studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

	Pradaxa 150 mg 2 ganger daglig	Placebo	Hazard ratio vs placebo (95 % konfidensintervall)
Behandlede pasienter	684	659	
Større blødningshendelser	2 (0,3 %)	0	Kan ikke beregnes*
Intrakraniell blødning	0	0	Kan ikke beregnes*
Større GI-blødning	2 (0,3%)	0	Kan ikke beregnes*
Livstruende blødning	0	0	Kan ikke beregnes*
Større blødningshendelser/klinisk relevante blødninger	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Enhver blødning	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Enhver GI-blødning	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

* Hazard Ratio kan ikke beregnes siden det ikke er noen hendelse i noen behandling.

Pediatrik populasjon (DVT/LE)

I den kliniske studien 1160.88 fikk totalt 9 pasienter (alder 12 - < 18 år) med diagnosen primær VTE, en initial oral dose dabigatraneteksilat på 1,71 (\pm 10 %) mg/kg kroppsvekt. På bakgrunn av dabigatrankonsentrasjonene bestemt ved fortynnet trombintest og klinisk vurdering, ble dosen justert til en måldose dabigatraneteksilat på 2,14 (\pm 10 %) mg/kg kroppsvekt. I behandlingsperioden opplevde 2 (22,1 %) pasienter milde relaterte bivirkninger (gastroøsofageal refluks/abdominalsmerte; abdominalt ubehag) og 1 (11,1 %) pasient opplevde en ikke-relatert alvorlig bivirkning (residiverende VTE i benet) i perioden > 3 dager etter avsluttet behandling med dabigatraneteksilat.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Høyere Pradaxadoser enn anbefalt utsetter pasienten for økt risiko for blødning.

Ved mistanke om overdosering kan koagulasjonstester være nyttige for å vurdere blødningsrisikoen (se pkt. 4.4 og 5.1). Kalibrert kvantitativ dTT test eller gjentatte dTT målinger gjør det mulig å måle dabigatran plasmakonsentrasjonen og forutsi når visse dabigatran nivåer vil bli nådd (se pkt. 5.1) også ved tilleggsprosedyrer som dialyse.

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av Pradaxa behandling. Siden dabigatran hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene, må adekvat diurese opprettholdes. Siden proteinbindingen er lav kan dabigatran fjernes ved dialyse. Det finnes begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske utprøvinger (se pkt. 5.2).

Håndtering av blødningskomplikasjoner

Ved blødningskomplikasjoner må Pradaxabehandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Avhengig av den kliniske situasjonen bør passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon vurderes.

I situasjoner der det er påkrevet med rask reversering av antikoagulasjonseffekten av Pradaxa, er det spesifikke reverserende midlet (Praxbind, idarusizumab), som motvirker den farmakodynamiske effekten av Pradaxa, tilgjengelig (se pkt. 4.4).

Koagulasjonsfaktorkonsentrater (aktiverte og ikke-aktiverte) eller rekombinant faktor VIIa kan overveies. Det finnes eksperimentelle bevis som støtter disse legemidlenes funksjon i å reversere den antikoagulerende effekt av dabigatran, men data vedrørende klinisk nytte er svært begrenset også vedrørende mulig risiko for rebound effekt av tromboembolisme. Koagulasjonstester kan være upålitelige ved administrering av de foreslåtte koagulasjonsfaktorkonsentratene. Resultatene bør tolkes med forsiktighet ved bruk av disse testene. Ved trombocytopeni eller ved bruk av langtidsvirkende platehemmere bør administrering av blodplatekonsentrat også overveies. Symptomatisk behandling bør gis utifra klinisk vurdering.

Avhengig av lokal tilgjengelighet bør det overveies om en koagulasjonsekspert bør konsulteres ved større blødninger

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antitrombotiske midler, direkte trombinhemmere, ATC-kode: B01A E07

Virkningsmekanisme

Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet. Etter oral administrasjon absorberes dabigatraneteksilat raskt, og omdannes til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel direkte trombinhemmer og står for hovedaktiviteten i plasma.

Siden trombin (serinprotease) muliggjør omdannelsen av fibrinogen til fibrin i koagulasjonskaskaden, vil en hemming av trombin forebygge utviklingen av tromber. Dabigatran hemmer fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggregasjon.

Farmakodynamiske effekter

In vivo og *ex vivo* dyrestudier har vist antitrombotisk effekt og antikoagulasjonsaktivitet for dabigatran etter intravenøs administrasjon og for dabigatraneteksilat etter oral administrasjon i flere trombosemodeller hos dyr.

Det er en klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen av dabigatran og graden av antikoagulasjonseffekt på bakgrunn av fase II studier. Dabigatran forlenger trombintid (TT), ECT og aPTT.

Kalibrert kvantitativ fortynnet trombotest (dTT) gir et estimat av plasmakonsentrasjonen av dabigatran som kan sammenlignes med forventet dabigatran plasmakonsentrasjon. Når den kalibrerte dTT-

analysen antyder en dabigatranplasmakonsentrasjon på eller under kvantifiseringsgrensen, bør det vurderes å ta en ytterligere koagulasjonsanalyse som TT, ECT eller aPTT.

ECT kan gi en direkte måling av aktiviteten til direkte trombinhemmere.

Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) test er lett tilgjengelig og gir en tilnærmet indikasjon av den antikoagulerende intensiteten som oppnås med dabigatran. Imidlertid har aPTT testen begrenset sensitivitet og er ikke egnet for nøyaktig kvantifisering av antikoagulerende effekt, spesielt ved høye plasma konsentrasjoner av dabigatran. Selv om høye aPTT verdier bør tolkes med forsiktighet, indikerer en høy aPTT-verdi at pasienten er antikoagulert.

Generelt kan man anta at målingene av antikoagulerende aktivitet kan reflektere dabigatran nivåer og gi en veiledning for vurdering av blødningsrisiko. Mer enn 90^{nde} persentil av dabigatrankonsentrasjon ved bunn (rett før neste dose) eller en koagulasjonsundersøkelse som aPTT målt ved bunn (for aPTT-terskelverdier, se pkt. 4.4, tabell 5) regnes som forenelig med økt blødningsrisiko.

Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi

Maksimal plasmakonsentrasjon (geometrisk gjennomsnitt) av dabigatran ved steady state (etter dag 3), målt ca. 2 timer etter inntak av 220 mg dabigatraneteksilat, var 70,8 ng/ml, med intervall 35,2 – 162 ng/ml (25^{nde} -75^{nde} persentil). Dabigatran bunnkonsentrasjon (geometrisk gjennomsnitt), målt ved slutten av doseringsintervallet (dvs. 24 timer etter dabigatrandose på 220 mg) var i gjennomsnitt 22,0 ng/ml, med intervall på 13,0 - 35,7 ng/ml (25^{nde} -75^{nde} persentil).

I en egen studie hvor man kun undersøkte pasienter med moderat nyresvikt (kreatinin-clearance, CrCL 30-50 ml/min) behandlet med dabigatraneteksilat 150 mg en gang daglig, var dabigatran bunnkonsentrasjon (geometrisk gjennomsnitt), målt ved slutten av doseringsintervallet, i gjennomsnitt 47,5 ng/ml, med intervall på 29,6 – 72,2 ng/ml (25^{nde}-75^{nde} persentil).

For pasienter behandlet med 220 mg dabigatraneteksilat en gang daglig for forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE),

- var 90^{nde} persentil av dabigatran plasma konsentrasjoner 67 ng/ml, målt ved bunn (20-28 timer etter foregående dose) (se pkt. 4.4 og 4.9),
- var 90^{nde} persentil av aPTT 51 sekunder ved bunn (20-28 timer etter foregående dose), som tilsvarer 1,3-ganger øvre normalgrense.

ECT ble ikke målt hos pasienter behandlet med 220 mg dabigatraneteksilat en gang daglig for forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE).

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer

Maksimal plasmakonsentrasjon (geometrisk gjennomsnitt) av dabigatran ved steady state målt ca. 2 timer etter inntak av 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig var 175 ng/ml, med intervall 117-275 ng/ml (25^{nde} -75^{nde} persentil). Dabigatran bunnkonsentrasjon (geometrisk gjennomsnitt), målt ved bunnivå om morgenen, ved slutten av doseringsintervallet (dvs. 12 timer etter dabigatran kveldsdose på 150 mg), var i gjennomsnitt 91.0 ng/ml, med intervall 61.0-143 ng/ml (25^{nde} -75^{nde} persentil).

For pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer behandlet med 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig for forebygging av slag og systemisk embolisme,

- var 90^{nde} persentil av dabigatran plasma konsentrasjoner 200 ng/ml målt ved bunn (10-16 timer etter foregående dose)
- ECT ved bunn (10-16 timer etter foregående dose), tilnærmet økt 3-ganger øvre normalgrense refererer til observert 90^{nde} persentil av ECT forlengelse på 103 sekunder.

- aPTT ratio større enn 2-ganger øvre normalgrense (aPTT forlengelse circa 80 sekunder), ved bunn (10-16 timer etter foregående dose) reflekterer 90^{nde} persentil av observasjonene.

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

Hos pasienter behandlet for DVT og LE med 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig, var dabigatran bunnkonsentrasjon (geometrisk gjennomsnitt) målt 10-16 timer etter inntak, ved slutten av doseringsintervallet (dvs. ca 12 timer etter dabigatran kveldsdose på 150 mg) 59,7 ng/ml, med intervall 38,6-94,5 ng/ml (25^{nde} - 75^{nde} persentil).

For behandling av DVT og LE med 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig,

- var 90^{nde} persentil av dabigatran plasmakonsentrasjoner ca 146 ng/ml målt ved bunn (10-16 timer etter foregående dose),
- en ECT ved bunn (10-16 timer etter foregående dose), tilnærmet økt 2,3-ganger sammenlignet med baseline refererer til observert 90^{nde} persentil av ECT forlengelse på 74 sekunder,
- 90^{nde} persentil av aPTT ved bunn (10-16 timer etter foregående dose) var 62 sekunder, som vil være 1,8-ganger sammenlignet med baseline.

For pasienter som behandles for forebygging av residiverende DVT og LE med 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig er ingen farmakokinetiske data tilgjengelig.

Klinisk effekt og sikkerhet

Etnisk opprinnelse

Ingen klinisk relevante etniske forskjeller ble observert blant kaukasiske, afro-amerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter.

Kliniske studier av forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) etter større leddprotesekirurgi

I 2 store randomiserte, parallell gruppe, dobbelblinde dosebekreftende kliniske studier, fikk pasienter som gjennomgikk større elektive ortopediske inngrep (en studie av kneprotesekirurgi og en av hofteprotesekirurgi) Pradaxa 75 mg eller 110 mg innen 1-4 timer etter inngrepet og deretter 150 mg eller 220 mg daglig, ved etablert hemostase, eller enoksaparin 40 mg dagen før inngrepet og deretter daglig.

I RE-MODEL studien (kneprotese) varte behandlingen 6-10 dager og i RE-NOVATE studien (hofteprotese) 28-35 dager. Totalt ble henholdsvis 2076 (kne) og 3494 (hofte) pasienter behandlet.

Samlet forekomst av VTE (inkludert lungeembolisme (LE), proksimal og distal dyp venetrombose (DVT), både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutine venografi) og mortalitet av alle årsaker utgjorde det primære endepunktet for begge studier. Forekomst av større VTE (inkludert LE og proksimal DVT, både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutine venografi) og VTE-relatert mortalitet var det sekundære endepunktet og anses å ha bedre klinisk relevans.

Begge studiene viste at den antitrombotiske effekten av Pradaxa 220 mg og 150 mg statistisk ikke var dårligere enn effekten av enoksaparin med hensyn til total VTE og mortalitet av alle årsaker.

Punktestimatet for insidensen av større VTE og VTE-relatert mortalitet for 150 mg dosen var litt dårligere enn enoksaparin (tabell 17). Bedre resultater ble sett for 220 mg dosen hvor punktestimatet for større VTE var litt bedre enn enoksaparin (tabell 17).

De kliniske studiene er utført i en pasientpopulasjon med gjennomsnittsalder > 65 år.

Det var ingen forskjeller mellom menn og kvinner i fase 3 kliniske studier av effekt og sikkerhet.

I pasientpopulasjonen i RE-MODEL og RE-NOVATE studiene (5539 behandlede pasienter), hadde 51 % samtidig hypertensjon, 9 % samtidig diabetes, 9 % samtidig koronarsykdom og 20 % hadde venøs insuffisiens i anamnesen. Ingen av disse sykdommene ble vist å påvirke effekten av dabigatran på forebygging av VTE eller blødningsfrekvens.

Data for endepunktene større VTE og VTE-relatert mortalitet var homogene med hensyn til det primære effektendepunkt og er vist i tabell 17.

Data for endepunktene total VTE og mortalitet av alle årsaker er vist i tabell 18.

Data for endepunktet påviste større blødninger er vist i tabell 19.

Tabell 17: Analyse av større VTE og VTE-relatert mortalitet i behandlingsperioden i RE-MODEL og RE-NOVATE studiene ved ortopedisk kirurgiske inngrep

Studie	Pradaxa 220 mg en gang daglig	Pradaxa 150 mg en gang daglig	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
N	909	888	917
Forekomst (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risikoratio over enoksaparin	0,78	1,09	
95 % KI	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (kne)			
N	506	527	511
Forekomst (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risikoratio over enoksaparin	0,73	1,08	
95 % KI	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Tabell 18: Analyse av total VTE og mortalitet av alle årsaker i behandlingsperioden i RE-NOVATE og RE-MODEL studiene ved ortopedisk kirurgiske inngrep

Studie	Pradaxa 220 mg en gang daglig	Pradaxa 150 mg en gang daglig	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
N	880	874	897
Forekomst (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Risikoratio over enoksaparin	0,9	1,28	
95 % KI	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (kne)			
N	503	526	512
Forekomst (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Risikoratio over enoksaparin	0,97	1,07	
95 % KI	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabell 19: Større blødninger (MBE) ved hver behandling i RE-MODEL og RE-NOVATE studiene

Studie	Pradaxa 220 mg en gang daglig	Pradaxa 150 mg en gang daglig	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
Behandlede pasienter N	1146	1163	1154
Antall MBE N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (kne)			
Behandlede pasienter N	679	703	694
Antall MBE N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer

Den kliniske evidensen for effekten av dabigatraneteksilat kommer fra RE-LY studien (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy). RE-LY var en multisenter, multinasjonal, randomisert, parallellgruppe studie som sammenlignet 2 blinde doser dabigatraneteksilat (110 mg og 150 mg to ganger daglig) med åpen warfarinbehandling hos pasienter med atrieflimmer og moderat til høy risiko for slag og systemisk embolisme. Hovedhensikten med studien var å fastslå om dabigatraneteksilat var non-inferior til warfarin for reduksjon av de kombinerte endepunktene slag og systemisk embolisme. En statistisk superiority-analyse ble også gjennomført.

Totalt 18113 pasienter ble randomisert med en gjennomsnittsalder på 71.5 år og en gjennomsnitt CHADS₂ skår på 2.1. Pasientpopulasjonen besto av 64% menn, 70% hvite og 15% fra Asia. For pasienter randomisert til warfarin var den gjennomsnittlige tiden i terapeutisk område (TTR) (INR 2-3) 64.4% (median TTR 67%).

RE-LY studien viste at 110 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig ikke er dårligere enn warfarin i forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer og redusert risiko for intrakraniell blødning, total blødning og større blødninger. 150 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig viste en statistisk signifikant reduksjon i risiko for iskemisk og hemorragisk slag, vaskulær død, intrakraniell blødning, og total blødning sammenlignet med warfarin. Antall større blødninger ved denne dosen var sammenlignbar med warfarin. Antall hjerteinfarkt var noe økt med dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig og 150 mg to ganger daglig sammenlignet med warfarin (hazard ratio henholdsvis 1.29; p=0.0929 og hazard ratio 1.27; p=0.1240). Med en forbedret overvåking av INR vil de observerte fordelene ved dabigatraneteksilat avta i forhold til warfarin.

Tabell 20-22 viser nøkkelresultater i hele populasjonen:

Tabell 20: Analyse av første tilfelle av slag eller systemisk embolisme (primært endepunkt) i RE-LY studien

	Pradaxa 110 mg to ganger daglig	Pradaxa 150 mg to ganger daglig	Warfarin
Randomiserte pasienter	6015	6076	6022
Slag og /eller systemisk Embolisme			
Forekomst (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Hazard ratio over warfarin (95% KI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
p verdi overlegenhet	p = 0,2721	p = 0,0001	

% refererer til årlige hendelsesrate

Tabell 21: Analyse av første tilfelle av iskemisk eller hemorragisk slag i RE-LY studien

	Pradaxa 110 mg to ganger daglig	Pradaxa 150 mg to ganger daglig	Warfarin
Randomiserte pasienter	6015	6076	6022
Slag			
Forekomst (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Hazard ratio vs. warfarin (95% KI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p-verdi	0,3553	0,0001	
Systemisk embolisme			
Forekomst (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Hazard ratio vs. warfarin (95% KI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
p-verdi	0,3099	0,1582	
Iskemisk slag			
Forekomst (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Hazard ratio vs. warfarin (95% KI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p-verdi	0,3138	0,0351	
Hemorragisk slag			
Forekomst (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Hazard ratio vs. warfarin (95% KI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p-verdi	0,0001	<0,0001	

% refererer til årlige hendelsesrate

Tabell 22: Analyse av total- og kardiovaskulær overlevelse i RE-LY studien.

	Pradaxa 110 mg to ganger daglig	Pradaxa 150 mg to ganger daglig	Warfarin
Randomiserte pasienter	6015	6076	6022
Totalmortalitet			
Forekomst (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Hazard ratio vs. warfarin (95% KI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
p-verdi	0,1308	0,0517	
Vaskulær mortalitet			
Forekomst (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Hazard ratio vs. warfarin (95% KI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
p-verdi	0,2081	0,0430	

% refererer til årlig hendelsesratio

Tabell 23-25 angir resultater av primære effekt og sikkerhetsendepunkter i relevante subpopulasjoner:

For de primære endepunkter slag og systemisk embolisme, var effekten av dabigatran sammenlignet med warfarin konsistent på tvers av alle subgrupper (dvs. alder, vekt, kjønn, nyrefunksjon, etnisitet osv.).

Tabell 23: Hazard Ratio og 95% CI for slag/systemisk embolisme per subgruppe

Endepunkt	Pradaxa 110 mg to ganger daglig vs. warfarin	Pradaxa 150 mg to ganger daglig vs. warfarin
Alder (år)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ og < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ og < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ og < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

For det primære sikkerhetsendepunktet større blødning var det en interaksjon av behandlingseffekt og alder. Relativ blødningsrisiko med dabigatran sammenlignet med warfarin økte med alderen. Relativ risiko var høyest hos pasienter ≥ 75 år. MBE forholdet ble nesten fordoblet både med dabigatraneteksilat og warfarin ved samtidig bruk av platehemmere, ASA eller klopidogrel. Det var ingen signifikant interaksjon av behandlingseffekt med nyrefunksjon og CHADS₂ skår subgrupper.

Tabell 24: Hazard Ratio og 95% CI for større blødninger per subgruppe

Endpunkter	Pradaxa 110 mg to ganger daglig vs. warfarin	Pradaxa 150 mg to ganger daglig vs. warfarin
Alder (år)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ og < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ og < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ og < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Bruk av ASA	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Bruk av klopidogrel	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (Long term multi-center extension of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation who completed the RE-LY trial)

Oppfølgingsstudien til RE-LY (RELY-ABLE) ga ytterligere sikkerhetsinformasjon for en kohort pasienter som fortsatte med samme dose dabigatraneteksilat som i RE-LY studien. Pasienter var kvalifisert for RELY-ABLE studien hvis de ikke hadde avsluttet studiemedisinen permanent ved siste kontroll i RE-LY studien. Inkluderte pasienter fortsatte på samme dobbeltblinde dose dabigatraneteksilat som tilfeldig allokert til i RE-LY, i inntil 43 måneder oppfølging etter RE-LY (total gjennomsnittlig oppfølging RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 år). 5897 pasienter ble inkludert. Dette representerer 49 % av pasientene som opprinnelig ble randomisert til å få dabigatraneteksilat i RE-LY og 86 % av de kvalifiserte RELY-ABLE pasientene.

I løpet av de 2,5 ekstra behandlingssårene i RELY-ABLE, med maksimal eksponering i over 6 år (total eksponering i RE-LY + RELY-ABLE), ble langtidssikkerhetsprofilen for dabigatraneteksilat bekreftet for begge studiedoser, 110 mg to ganger daglig og 150 mg to ganger daglig. Ingen nye sikkerhetsfunn ble observert.

Forekomsten av hendelser, inkludert større blødning og andre blødningshendelser, var overensstemmende med det som ble sett i RE-LY.

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE) hos voksne (DVT/LE behandling)

Effekt og sikkerhet ble undersøkt i to multisenter, randomiserte, dobbelblinde, parallell gruppe, tilsvarende studier RE-COVER og RE-COVER II. Disse studiene sammenlignet dabigatraneteksilat (150 mg to ganger daglig) og warfarin (mål INR 2,0-3,0) hos pasienter med akutt DVT og/eller LE. Hovedhensikten med studiene var å fastslå om dabigatraneteksilat var non-inferior til warfarin med hensyn til redusert forekomst av det primære endepunktet som var en kombinasjon av residerende DVT og/eller LE og relaterte dødsfall i løpet av en 6 måneders behandlingsperiode.

I de samlede RE-COVER og RE-COVER II studiene, ble totalt 5153 pasienter randomisert og 5107 behandlet.

Behandlingsvarigheten med fast dose dabigatran var 174,0 dager uten koagulasjonsmonitorering. For pasienter randomisert til warfarin var median tid i terapeutisk område (INR 2,0 til 3,0) 60,6 %.

Studiene viste at behandling med dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig ikke var dårligere enn behandling med warfarin (non-inferioritet margin for RE-COVER og RE-COVER II: 3,6 for risikodifferanse og 2,75 for hazard ratio).

Tabell 25: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for studiene RE-COVER og RE-COVER II samlet.

	Pradaxa 150 mg 2 ganger daglig	Warfarin
Behandlede pasienter	2553	2554
Residiverende symptomatisk VTE og VTE-relatert død	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Hazard ratio vs warfarin (95% konfidensintervall)	1,09 (0,77, 1,54)	
Sekundært effektendepunkt		
Residiverende symptomatisk VTE og dødsfall av enhver årsak	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % konfidensintervall	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Symptomatisk DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % konfidensintervall	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Symptomatisk LE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % konfidensintervall	0,70, 1,54	0,67, 1,49
VTE-relaterte dødsfall	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % konfidensintervall	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Dødsfall av enhver årsak	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % konfidensintervall	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Forebyggelse av residiverende dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE) hos voksne (DVT/LE profylakse)

To randomiserte, parallell gruppe, dobbelblinde studier ble utført med pasienter tidligere behandlet med antikoagulasjonsterapi. RE-MEDY, en warfarinkontrollert studie, inkluderte pasienter som allerede var behandlet i 3 til 12 måneder og med behov for ytterligere antikoagulasjonsbehandling, og RE-SONATE, en placebokontrollert studie, inkluderte pasienter allerede behandlet i 6 til 18 måneder med vitamin K-antagonist.

Hensikten med RE-MEDY studien var å sammenligne sikkerhet og effekt av oralt dabigatraneteksilat (150 mg to ganger daglig) med warfarin (mål INR 2,0-3,0) til langtidsbehandling og forebygging av residiverende, symptomatisk DVT og/eller LE. Totalt 2866 pasienter ble randomisert og 2856 pasienter ble behandlet. Behandlingsvarigheten med dabigatraneteksilat varierte fra 6 til 36 måneder (median 534,0 dager). For pasienter randomisert til warfarin, var median tid i terapeutisk område (INR 2,0-3,0) 64,9 %.

RE-MEDY viste at behandling med dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig ikke var dårligere enn warfarin (non-inferioritet margin: 2,85 for hazard ratio og 2,8 for risikodifferanse).

Tabell 26: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for RE-MEDY studien.

	Pradaxa 150 mg 2 ganger daglig	Warfarin
Behandlede pasienter	1430	1426
Residiverende symptomatisk VTE og VTE-relaterte dødsfall	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Hazard ratio vs warfarin (95% konfidensintervall)	1,44 (0,78, 2,64)	
Non-inferioritet margin	2,85	
Pasienter med hendelse ved 18 måneder	22	17
Kumulativ risiko ved 18 måneder (%)	1,7	1,4
Risikodifferanse vs. warfarin (%)	0,4	
95% konfidensintervall		
Non-inferioritet margin	2,8	
Sekundære effektendepunkter		
Residiverende symptomatisk VTE og dødsfall av enhver årsak	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % konfidensintervall	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Symptomatisk DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % konfidensintervall	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Symptomatisk LE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % konfidensintervall	0,34, 1,28	0,11, 0,82
VTE-relaterte dødsfall	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Dødsfall av enhver årsak	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % konfidensintervall	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Hensikten med RE-SONATE studien var å vurdere dabigatraneteksilats overlegenhet i forhold til placebo for forebygging av residiverende, symptomatisk DVT og/eller LE hos pasienter som allerede

hadde fullført 6 til 18 måneders behandling med VKA. Planlagt behandling var 6 måneder med dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig uten behov for monitorering.

RE-SONATE viste at behandling med dabigatraneteksilat var bedre enn placebo til forebygging av residiverende, symptomatisk DVT/LE-hendelser inkludert uforklarlige dødsfall, med en risikoreduksjon fra 5,6 % til 0,4 % (relativ risikoreduksjon 92 % basert på hazard ratio) i behandlingsperioden ($p < 0,0001$). Alle sekundære analyser og sensitivitetsanalyser av det primære endepunkt og alle sekundære endepunkt viste at dabigatraneteksilat var bedre enn placebo.

Studien inkluderte en 12 måneder observasjonsperiode etter avsluttet behandling. Etter seponering av studiemedisinen, vedvarte effekten til slutten av oppfølgingsperioden, noe som indikerer at den initiale behandlingseffekten av dabigatraneteksilat ble opprettholdt. Ingen rebound-effekt ble observert. Ved slutten av oppfølgingsperioden var VTE-hendelser hos pasienter behandlet med dabigatraneteksilat 6,9 % vs. 10,7 % i placebogruppen (hazard ratio 0,61 (95 % KI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tabell 27: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for RE-SONATE studien.

	Pradaxa 150 mg 2 ganger daglig	Placebo
Behandlede pasienter	681	662
Residiverende symptomatisk VTE og relaterte dødsfall	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Hazard ratio vs placebo (95% konfidensintervall)	0,08 (0,02, 0,25)	
p-verdi for superioritet	< 0,0001	
Sekundære effektendepunkt		
Residiverende symptomatisk VTE og dødsfall av enhver årsak	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% konfidensintervall	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Symptomatisk DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% konfidensintervall	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Symptomatisk LE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% konfidensintervall	0,00, 0,82	1,16, 3,52
VTE-relaterte dødsfall	0 (0)	0 (0)
95% konfidensintervall	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Uforklarte dødsfall	0 (0)	2 (0,3 %)
95% konfidensintervall	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Dødsfall av enhver årsak	0 (0)	2 (0,3 %)
95% konfidensintervall	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Kliniske studier for forebygging av tromboembolisme hos pasienter med kunstige hjerteklaffer:

En fase II studie har undersøkt dabigatraneteksilat og warfarin hos totalt 252 pasienter som nylig har fått operert inn kunstig hjerteklaff og hos pasienter som har fått satt inn kunstig hjerteklaff for mer enn 3 måneder siden. Flere tromboemboliske hendelser (hovedsakelig slag og

symptomatiske/asymptomatiske mekaniske klaffetromboser) og flere blødningstilfeller ble observert med dabigatraneteksilat enn med warfarin. Større blødninger manifesterte seg i overveiende grad som hemopericardium postoperativt, spesielt hos pasienter som startet tidlig med dabigatraneteksilatbehandling (dvs. fra dag 3) etter operasjon av kunstig hjerteklaff (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pradaxa i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon til pediatrik bruk).

Farmakokinetikken og farmakodynamikken av dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig i tre påfølgende dager (totalt 6 doser) ved slutten av standard anikoagulasjonsterapi, ble vurdert i en åpen sikkerhets- og tolerabilitetsstudie med 9 stabile ungdommer (12 til < 18 år). Alle pasienter fikk en initial oral dose på 1,71 ($\pm 10\%$) mg/kg dabigatraneteksilat (80 % av voksen dose 150 mg/ 70 kg justert for pasientens vekt). Basert på dabigatrankonsentrasjoner og klinisk vurdering, ble dosen deretter endret til en måldose på 2,14 ($\pm 10\%$) mg/kg dabigatraneteksilat (100 % av voksen dose justert for pasientens vekt). I dette lille antallet ungdommer, ble dabigatraneteksilat kapsler tilsynelatende tolerert med kun tre milde og forbigående gastrointestinale bivirkninger rapportert av to pasienter. I tråd med den relativt lave eksponeringen, var koagulasjonen ved 72 timer (antatt dabigatran bunnkonsentrasjon ved steady state eller nær steady state) kun svakt forlenget med aPTT på maksimum 1,60-ganger, ECT 1,86-ganger og Hemoclot TT (Anti-FIIa) 1,36-ganger. Dabigatran plasmakonsentrasjoner observert ved 72 timer var relativt lave, mellom 32,9 ng/ml og 97,2 ng/ml ved slutt-doser mellom 100 mg og 150 mg (geometrisk gjennomsnittlig dose av normalisert total dabigatran plasmakonsentrasjon på 0,493 ng/ml/mg).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrasjon omdannes dabigatraneteksilat raskt og fullstendig til dabigatran som er den aktive formen i plasma. Spaltingen av dabigatraneteksilat ved esterase-katalysert hydrolyse til det aktive virkestoffet dabigatran er den dominerende metabolske reaksjonen. Den absolutte biotilgjengeligheten for dabigatran etter oral administrasjon av Pradaxa var ca. 6,5 %. Etter oral administrasjon av Pradaxa til friske frivillige individer, karakteriseres den farmakokinetiske plasma-profilen til dabigatran av en rask økning av plasmakonsentrasjonene med C_{max} etter 0,5 til 2 timer etter administrasjon.

Absorpsjon

En studie som undersøkte postoperativ absorpsjon av dabigatraneteksilat 1-3 timer etter kirurgisk inngrep, viste relativt langsom absorpsjon sammenlignet med friske individer, og viser en jevn plasmakonsentrasjon-tidskurve uten høye toppe. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 6 timer etter administrasjon i en postoperativ periode på grunn av medvirkende faktorer som anestesi, gastrointestinal parese og kirurgiske effekter uavhengig av den orale legemiddelformuleringen. I en annen studie ble det vist at langsom og forsinket absorpsjon vanligvis bare forekom på operasjonsdagen. De påfølgende dager er absorpsjonen av dabigatran rask og maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås 2 timer etter administrasjon av legemidlet.

Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatraneteksilat, men forlenger tiden til maksimal plasmakonsentrasjon med 2 timer.

C_{max} og AUC var doseproporsjonale.

Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75 % etter en enkeltdose og med 37 % ved steady state sammenlignet med referanse kapselformuleringen når pelletene tas uten hydroksypropylmetylcellulose

(HPMC) kapselskallet. HPMC-kapslene skal derfor alltid svelges hele ved klinisk bruk for å unngå utilsiktet økning av biotilgjengeligheten av dabigatraneteksilat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Det ble observert lav (34-35 %) konsentrasjonsuavhengig binding av dabigatran til humane plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet for dabigatran på 60 – 70 L overskrider volumet av total kroppsvæske og indikerer moderat vevsdistribusjon for dabigatran.

Biotransformasjon

Metabolisme og ekskresjon av dabigatran ble studert etter en enkelt intravenøs dose radioaktivt merket dabigatran hos friske mannlige individer. Etter en intravenøs dose ble radioaktivitet fra dabigatran hovedsakelig utskilt i urinen (85 %). Utskillelse i feces utgjorde 6 % av administrert dose. Totalt gjenfunnet radioaktivitet var i området 88 – 94 % av administrert dose 168 timer etter administrasjon. Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Fire isomere eksisterer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglukuronid, som hver utgjør mindre enn 10 % av totalt dabigatran i plasma. Spor av andre metabolitter kunne bare påvises ved hjelp av svært følsomme analysemetoder. Dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form i urinen, med en hastighet på ca. 100 ml/min som tilsvarer den glomerulære filtrasjons hastigheten.

Eliminasjon

Plasmakonsentrasjonene av dabigatran viste et biekspontielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske eldre personer. Etter multiple doser ble det observert en terminal halveringstid på ca. 12–14 timer. Halveringstiden var uavhengig av dose, og den var forlenget ved nedsatt nyrefunksjon som angitt i tabell 28.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

I fase I studier er eksponeringen (AUC) for dabigatran etter oral administrasjon av Pradaxa omtrent 2,7 ganger høyere hos frivillige med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30 – 50 ml/min) enn hos individer med normal nyrefunksjon.

Hos et lite antall frivillige med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL 10 – 30 ml/min), var eksponeringen (AUC) for dabigatran ca. 6 ganger høyere og halveringstiden ca. 2 ganger lengre enn observert i en populasjon med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Tabell 28: Halveringstid av total dabigatran hos friske frivillige og pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Glomerulær filtrasjonsrate (CrCL) [ml/min]	G gjennomsnitt (gCV% range) halveringstid [timer]
≥ 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)

I tillegg ble dabigatraneksponering (minimal og maksimal) vurdert i en prospektiv, åpen, randomisert farmakokinetikkstudie hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (definert som kreatininclearance [CrCl] 15–30 ml/min), som fikk 75 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig.

Denne doseringen resulterte i en geometrisk gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon på 155 ng/ml (gCV på 76,9 %), målt umiddelbart før administrering av neste dose og i en geometrisk gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon på 202 ng/ml (gCV på 70,6 %) målt to timer etter administrering av siste dose.

Clearance av dabigatran ved hemodialyse ble undersøkt hos 7 pasienter med terminal nyresvikt (ESRD) uten atrieflimmer. Dialyse ble utført med dialysat strømningshastighet på 700 ml/min, i 4 timer og en blodstrømhastighet på enten 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Dette resulterte i eliminasjon av henholdsvis 50 til 60 % av dabigatran i blodet. Mengden substans fjernet ved dialyse er proporsjonal med blodstrømhastigheten opp til en gjennomstrømning på 300 ml/min. Den antikoagulerende aktivitet av dabigatran avtar ved avtakende plasmakonsentrasjoner og prosedyren påvirket ikke sammenhengen mellom farmakokinetikk og farmakodynamikk.

Median CrCL i RE-LY studien var 68,4 ml/min. Nesten halvparten (45,8 %) av RE-LY pasientene hadde CrCL > 50 - < 80 ml/min. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL mellom 30-50 ml/min) hadde i gjennomsnitt henholdsvis 2.29 og 1.81 ganger høyere pre- og post-dose dabigatran plasmakonsentrasjon sammenlignet med pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (CrCL \geq 80 ml/min).

Median CrCL i RE-COVER studien var 100,4 ml/min. 21,7 % av pasientene hadde mild nedsatt nyrefunksjon (CrCL > 50 - < 80 ml/min) og 4,5 % av pasientene hadde moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL mellom 30 og 50 ml/min). Pasienter med mild og moderat nedsatt nyrefunksjon hadde ved steady state i gjennomsnitt henholdsvis 1,8 og 3,6 ganger høyere pre-dose dabigatran plasmakonsentrasjon sammenlignet med pasienter med CrCL > 80 ml/min. Tilsvarende verdier for CrCL ble funnet i RE-COVER II.

Median CrCL i RE-MEDY og RE-SONATE studiene var henholdsvis 99,0 ml/min og 99,7 ml/min. 22,9 % og 22,5 % av pasientene hadde CrCL > 50 - < 80 ml/min, og 4,1 % og 4,8 % hadde CrCL mellom 30 og 50 ml/min i RE-MEDY og RE-SONATE studiene.

Eldre pasienter:

Spesifikke farmakokinetikk fase I studier med eldre individer viste en økning på 40 til 60 % i AUC og på mer enn 25 % i C_{max} sammenlignet med yngre individer. Alderseffekten på dabigatraneksponering ble bekreftet i RE-LY studien med ca. 31 % høyere bunnkonsentrasjon for pasienter \geq 75 år og ca. 22 % lavere bunnkonsentrasjon for pasienter < 65 år sammenlignet med pasienter mellom 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen forandring i eksponeringen for dabigatran ble sett hos 12 individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) sammenlignet med 12 kontrollindivider (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kroppsvekt

Dabigatran bunnkonsentrasjon var ca. 20 % lavere hos pasienter med kroppsvikt > 100 kg sammenlignet med 50-100 kg. Flertallet av pasientene (80,8 %) var i kategorien \geq 50 kg og < 100 kg uten at en klar forskjell kunne påvises (se pkt. 4.2 og 4.4). Begrenset klinisk data er tilgjengelig hos pasienter \leq 50 kg.

Kjønn

I VTE studiene på primærprofylakse er eksponeringen for virkestoffet hos kvinnelige pasienter er ca. 40 – 50 % høyere enn hos mannlige pasienter og det anbefales ingen dosejustering. Kvinnelige pasienter med atrieflimmer hadde i gjennomsnitt 30 % høyere bunn og post-dose konsentrasjoner. Det kreves ingen dosejustering (se pkt. 4.2).

Etnisk opprinnelse:

Ingen kliniske relevante inter-etniske funn blant kaukasiske, afro-amerikanere, latin-amerikanere, japanske eller kinesiske pasienter vedrørende farmakodynamikk og farmakokinetikk ble observert.

Farmakokinetiske interaksjoner

In vitro interaksjonsstudier viste ingen hemming eller induksjon av de viktigste isoenzymene i cytokrom P450. Dette har blitt bekreftet i *in vivo* studier med friske frivillige som ikke viste noen interaksjoner mellom denne behandlingen og følgende virkestoffer: Atorvastatin (CYP3A4), digoksin (P-gp transportinteraksjon) og diklofenak (CYP2C9).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Effekter observert i toksisitetsstudier ved gjentatt dosering skyldes forsterket farmakodynamisk aktivitet av dabigatran.

En effekt på kvinnelig fertilitet ble observert som redusert antall implantasjoner og økt preimplantasjonstap ved 70 mg/kg (5 ganger plasma eksponeringsnivå hos pasienter). Ved doser toksiske for morydyrene (5-10 ganger plasma eksponeringsnivå hos pasienter) ble det observert redusert vekt og levedyktighet hos fostrene, samt økt føtal variasjon hos rotte og kanin. I pre- og post-natalstudien ble en økning i føtal mortalitet observert ved doser toksiske for avkommet (en dose som tilsvarer et plasma eksponeringsnivå som er 4 ganger høyere enn det som observeres hos pasienter).

Toksikologistudier av rotter og mus har ikke påvist risiko for tumordannelse ved dabigatran doser opptil 200 mg/kg.

Dabigatran, den aktive delen av dabigatraneteksilatmesilat, nedbrytes ikke i miljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Vinsyre
Akasiagummi
Hypropylmetelløse
Dimetikon 350
Talkum
Hydroksypropylcellulose

Kapselskall

Karragenan
Kaliumklorid
Titandioksid
Indigokarmin (E132)
Hypropylmetelløse

Svart trykkfarge

Skjellakk
Jernoksid, svart (E172)
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister og boks

3 år

Legemidlet må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker inneholdende 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 harde kapsler i perforert aluminium endose blister. Multipakning inneholdende 3 pakninger à 60 x 1 harde kapsler (180 harde kapsler) i perforert aluminium endose blister.

Multipakning inneholdende 2 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (100 harde kapsler) i perforert aluminium endose blister.

Eske inneholdende 6 blisterark (60 x 1) i perforert aluminium endose hvite blister.

Polypropylen boks med skrukork inneholdende 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Når Pradaxa kapsler skal tas ut av blisterpakningen, bør følgende veiledning følges:

- En enkelt blister rives av blisterarket langs den perforerte linjen.
- Aluminiumsfolien trekkes av og kapselen kan tas ut av blisteren.
- Kapslene skal ikke trykkes ut gjennom folien.
- Folien må ikke trekkes av før en kapsel skal inntas.

Når en kapsel skal tas ut av boksen, bør følgende veiledning følges:

- Lokket åpnes ved å trykke ned og vri om.
- Etter at en kapsel er tatt ut, skal lokket umiddelbart settes på igjen, og boksen holdes tett lukket.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mars 2008
Dato for siste fornyelse: 08. januar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

08. januar 2018

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.