PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Zentiva 110 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 126.83 mg mg dabigatraneteksilat (som mesilat) tilsvarende 110 mg dabigatranetexilat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Offwhite til blekgule pellets fylt i blå hard kapsel størrelse 1 (ca. 19.4 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær forebyggelse av venøse tromboemboliske hendelser (VTE) 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 én eller flere risikofaktorer, som tidligere slag eller TIA (transitorisk iskemisk anfall), alder ≥75 år, hjertesvikt (NYHA-klasse ≥ II), diabetes, hypertensjon.

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

Behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos barn fra barnet er i stand til å svelge myk mat til under 18 år.

Se pkt. 4.2 for alderstilpassede doseringsformer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dabigatran etexilate Zentiva kapsler kan brukes til voksne og barn i alderen 8 år eller eldre, som er i stand til å svelge kapslene hele.

Det finnes andre alderstilpassede doseformer til behandling av barn under 8 år.

Når det byttes mellom formuleringer, kan det hende at dosen må endres. Dosen som er angitt i den aktuelle doseringstabellen for en formulering, skal foreskrives basert på barnets vekt og alder.

Primær forebyggelse av VTE ved ortopedisk kirurgi

Anbefalte doser med dabigatraneteksilat og behandlingsvarighet for primær forebyggelse av VTE ved ortopedisk kirurgi er vist i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger og behandlingsvarighet for primær forebyggelse av VTE ved ortopedisk kirurgi

<table>
<tr><th></th><th>Behandlingsstart på operasjonsdagen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep</th><th>Vedlikeholdsdose med oppstart på første dag etter kirurgisk inngrep</th><th>Varighet for vedlikeholdsdose</th></tr>
<tr><td>Pasienter som har gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi</td><td rowspan="2">én enkelt kapsel med 110 mg dabigatraneteksilat</td><td rowspan="2">220 mg dabigatraneteksilat én gang daglig tatt som 2 kapsler à 110 mg</td><td>10 dager</td></tr>
<tr><td>Pasienter som har gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi</td><td>28-35 dager</td></tr>
<tr><td><u>Dosereduksjon anbefales</u></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCL 30-50 ml/min)</td><td rowspan="3">én enkelt kapsel med 75 mg dabigatraneteksilat</td><td rowspan="3">150 mg dabigatraneteksilat én gang daglig tatt som 2 kapsler à 75 mg</td><td rowspan="3">10 dager (kneprotesekirurgi) eller 28-35 dager (hofteprotesekirurgi)</td></tr>
<tr><td>Pasienter som får samtidig behandling med verapamil*, amiodaron, kinidin</td></tr>
<tr><td>Pasienter som er 75 år eller eldre</td></tr>
</table>

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

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 dabigatraneteksilat

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

- Før behandling med dabigatraneteksilat 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 nedsatt nyrefunksjon under behandlingen (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved samtidig bruk av enkelte legemidler).

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 dabigatraneteksilat på samme tidspunkt neste dag.

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Seponering av dabigatraneteksilat

Seponering av dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilatbehandling til parenteralt antikoagulantium:
Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til et parenteralt antikoagulantium (se pkt. 4.5).

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:
Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og dabigatraneteksilat 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 pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon
Dabigatraneteksilat er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (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 dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat og disse legemidlene tas på samme tidspunkt.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som samtidig behandles med verapamil, bør det vurderes å redusere dabigatraneteksilatdosen 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).

Kroppsvekt
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).

Pediatrisk populasjon
Det er ikke relevant å bruke dabigatraneteksilat i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen primær forebyggelse av VTE 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 én eller flere risikofaktorer
Behandling av DVT og LE og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

Anbefalte doser av dabigatraneteksilat 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 én eller flere risikofaktorer	300 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig
Behandling av DVT og LE og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	300 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig etter behandling med et parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager
Dosereduksjon anbefales	
Pasienter ≥ 80 år	daglig dose på 220 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig
Pasienter som samtidig får verapamil	
Dosereduksjon bør vurderes	
Pasienter 75-80 år	daglig dose med dabigatraneteksilat 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	

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

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

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling med dabigatraneteksilat

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

- Før behandling med dabigatraneteksilat 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 nedsatt nyrefunksjon 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 over 75 år:

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

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

Behandlingsvarighet

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

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

Indikasjon	Behandlingsvarighet
Forebyggelse 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 dabigatraneteksilatdose 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 dabigatraneteksilat

Seponering av dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilatbehandling til parenteralt antikoagulantium:
Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til et parenteralt antikoagulantium (se pkt. 4.5).

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:
Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat til vitamin K-antagonist (VKA):
Tidspunktet for start av VKA basert på CrCl bør tilpasses på følgende måte:

- CrCL ≥50 ml/min, VKA bør startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat
- CrCL ≥30-<50 ml/min, VKA bør startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat

Siden dabigatraneteksilat kan påvirke internasjonal normalisert ratio (INR), vil INR bedre reflektere effekt av VKA først etter at dabigatraneteksilat har vært seponert i minst 2 dager. Inntil da bør INR tydes med forsiktighet.

Fra VKA til dabigatraneteksilat:
VKA bør stoppes. Dabigatraneteksilat kan gis når INR er <2,0.

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

Pasienter kan fortsette behandling med dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat to ganger daglig.

Perkutan koronar intervensjon (PCI) med stenting (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som får utført PCI med stenting, kan behandles med dabigatraneteksilat i kombinasjon med platehemmere etter at hemostase er oppnådd (se pkt. 5.1).

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre
Se tabell 2 ovenfor for doseringsendringer i denne populasjonen.

Pasienter med blødningsrisiko
Pasienter med økt blødningsrisiko (se pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2) bør få nøye klinisk oppfølging (for tegn til blødning eller anemi) 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.

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
Dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat også 300 mg tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig. For pasienter med høy blødningsrisiko bør det overveies å redusere dabigatraneteksilatdosen til 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.2). Nøye klinisk overvåkning anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Samtidig bruk av dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat 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).

Pediatrisk populasjon
Det er ikke relevant å bruke dabigatraneteksilat i den pediatriske populasjonen ved indikasjon forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer.

Behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos barn

Ved behandling av VTE hos barn skal behandlingen initieres etter behandling med et parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager. Ved forebyggelse av residiverende VTE skal behandlingen initieres etter tidligere behandling.

Dabigatraneteksilat kapsler skal tas to ganger daglig, én dose om morgenen og én dose om kvelden, til omtrent samme tid hver dag. Doseringsintervallet bør være så nær 12 timer som mulig.

Den anbefalte dosen av dabigatraneteksilat kapsler er basert på pasientens vekt og alder, som vist i tabell 4. Dosen skal tilpasses i henhold til vekt og alder i løpet av behandlingen.

Ingen doseringsanbefaling kan gis for kombinasjoner av vekt og alder som ikke er angitt i doseringstabellen.

Tabell 4: Enkeltdose og total daglig dose med dabigatraneteksilat i milligram (mg), etter pasientens vekt i kilo (kg) og alder i år

Kombinasjoner av vekt og alder		**Enkeltdose i mg**	**Total daglig dose i mg**
Vekt i kg	**Alder i år**		
11 til <13	8 til <9	75	150
13 til <16	8 til <11	110	220
16 til <21	8 til <14	110	220
21 til <26	8 til <16	150	300
26 til <31	8 til <18	150	300
31 til <41	8 til <18	185	370
41 til <51	8 til <18	220	440
51 til <61	8 til <18	260	520
61 til <71	8 til <18	300	600
71 til <81	8 til <18	300	600
>81	10 til <18	300	600

Enkeltdoser som krever kombinasjoner av mer enn én kapsel:
300 mg: to 150 mg kapsler eller fire 75 mg kapsler
260 mg: én 110 mg pluss én 150 mg kapsel eller én 110 mg pluss to 75 mg kapsler
220 mg: to 110 mg kapsler
185 mg: én 75 mg pluss én 110 mg kapsel
150 mg: én 150 mg kapsel eller to 75 mg kapsler

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling

Før initiering av behandlingen bør den estimerte glomerulære filtrasjonsraten (eGFR) beregnes ved hjelp av Schwartz-formelen (metoden som brukes for kreatininvurdering, skal sjekkes med et laboratorium).

Dabigatraneteksilat er kontraindisert hos barn med eGFR <50 ml/minutt/1,73 m^2 (se pkt. 4.3).

Pasienter med eGFR ≥50 ml/minutt/1,73 m^2 bør behandles med dosen angitt i tabell 4.

Under behandlingen bør nyrefunksjonen vurderes i visse kliniske situasjoner der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved samtidig bruk av enkelte legemidler osv.).
Behandlingsvarighet

Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt basert på en nytte-risikovurdering.

Glemt dose

En glemt dose dabigatraneteksilat kan tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Fra 6 timer og frem til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelates.
Det må aldri tas dobbel dose som erstatning for glemte enkeltdoser.

Seponering av dabigatraneteksilat

Seponering av dabigatraneteksilat må ikke skje uten medisinsk rådgivning. Pasienter eller deres omsorgspersoner må oppfordres til å kontakte behandlende lege dersom pasienten utvikler gastrointestinale symptomer som dyspepsi (se pkt. 4.8).

Bytte

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

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:
Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat til vitamin K-antagonist (VKA):
Pasienter bør starte med VKA 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat.
Siden dabigatraneteksilat kan påvirke internasjonal normalisert ratio (INR), vil INR bedre reflektere effekt av VKA først etter at dabigatraneteksilat har vært seponert i minst 2 dager. Inntil da bør INR tolkes med forsiktighet.

Fra VKA til dabigatraneteksilat:
VKA bør stoppes. Dabigatraneteksilat kan gis når INR er <2,0.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oral bruk.
Kapslene kan tas med eller uten mat. Kapslene 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).

For pediatriske pasienter under 8 år eller eldre pasienter som har problemer med å svelge eller ikke vet hvordan de skal svelge, er andre alderstilpassede doseringsformer tilgjengelig på markedet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL <30 ml/min) hos voksne pasienter
- eGFR <50 ml/minutt/1,73 m^2 hos barn
- Aktiv, klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig gastrointestinalsår, maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig hjerne- eller spinalskade, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyne, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale 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. Dette omfatter bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent eller når UFH gis under kateterablasjon for atrieflimmer (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, dronedaron og den faste dosekombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

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

Ved situasjoner med livstruende eller ukontrollert blødning, når rask reversering av dabigatrans antikoagulasjonseffekt er påkrevet, er det spesifikke reverserende midlet idarusizumab tilgjengelig for voksne pasienter. Effekt og sikkerhet av idarusizumab har ikke blitt fastslått hos barn. Hemodialyse kan fjerne dabigatran. For voksne pasienter er andre mulige alternativer ferskt fullblod eller fersk frossen plasma, koagulasjonsfaktorkonsentrater (aktiverte eller ikke-aktiverte), rekombinant faktor VIIa- eller blodplatekonsentrater (se også pkt. 4.9).

I kliniske studier var dabigatraneteksilat 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 5) omfatter samtidig behandling med plateaggregasjonshemmere som klopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID), så vel som tilstedeværelse øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal reflukssykdom.

Risikofaktorer

Tabell 5 gir en oversikt over faktorer som kan gi økt blødningsrisiko.

Tabell 5: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

	Risikofaktor
Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥75 år

Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	<u>I stor grad:</u> • moderat nedsatt nyrefunksjon hos voksne pasienter (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) <u>I mindre grad:</u> • lav kroppsvekt (<50 kg) hos voksne pasienter
Farmakodynamiske interaksjoner (se pkt. 4.5)	• ASA og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopidogrel • NSAIDs • SSRI eller SNRI • Andre legemidler som kan svekke hemostase
Sykdommer/prosedyrer med spesiell blødningssrisiko	• 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 voksne pasienter <50 kg (se pkt. 5.2).

Samtidig bruk av dabigatraneteksilat med P-gp-hemmere har ikke blitt undersøkt hos pediatriske pasienter, men kan øke blødningsrisikoen (se pkt. 4.5).

<u>*Forholdsregler og håndtering av blødningsrisikoen*</u>

For håndtering av blødningskomplikasjoner, se også pkt. 4.9.

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

Det finnes begrensede kliniske data tilgjengelig for barn med risikofaktorer, inkludert pasienter med aktiv meningitt, encefalitt og intrakraniell abscess (se pkt. 5.1). Hos disse pasientene skal dabigatraneteksilat kun gis hvis de forventede fordelene oppveier blødningsrisikoen.

Nøye klinisk overvåkning
Nøye observasjon for å se etter tegn til blødning eller anemi anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved flere risikofaktorer (se tabell 5 over). Det bør utvises spesiell forsiktighet når dabigatraneteksilat administreres samtidig med verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin
(P-gp-hemmere) og spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med redusert 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 dabigatraneteksilat
Pasienter som utvikler akutt nyresvikt, må seponere dabigatraneteksilat (se også pkt. 4.3).

Hvis alvorlige blødninger oppstår, må behandlingen seponeres, årsaken til blødningen undersøkes og bruk av det spesifikke reverserende midlet idarusizumab kan vurderes hos voksne pasienter. Effekt og sikkerhet av idarusizumab har ikke blitt fastslått hos barn. Hemodialyse kan fjerne dabigatran.

Bruk av protonpumpehemmere
Administrering av en protonpumpehemmer (PPI) kan vurderes for å forebygge GI-blødning. Ved behandling av pediatriske pasienter må lokale anbefalinger for protonpumpehemmere følges.

Laboratorieparametere for koagulasjon
Selv om det generelt ikke er nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjon ved bruk av dette legemidlet, kan imidlertid måling av antikoagulasjonseffekten av dabigatran være nyttig for å avdekke for stor eksponering av dabigatran i nærvær av ytterligere risikofaktorer.
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) er upålitelig hos pasienter behandlet med dabigatraneteksilat, og falske positive forhøyede INR-verdier er blitt rapportert. Måling av INR bør derfor ikke utføres.

Tabell 6 viser terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose hos voksne pasienter, som kan være forbundet med økt blødningsrisiko. Respektive terskelverdier hos barn er ikke kjent (se pkt. 5.1).

Tabell 6: Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose hos voksne pasienter, som kan være forbundet med økt blødningsrisiko

Test (rett før neste dose)	Indikasjon	
	Primær forebyggelse av VTE 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 behandles med dabigatraneteksilat, og som gjennomgår kirurgisk inngrep eller invasive prosedyrer, er utsatt for økt blødningsrisiko. Derfor kan det være behov for midlertidig seponering av dabigatraneteksilat ved kirurgiske inngrep.

Pasienter kan fortsette behandling med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller

medikamentell konvertering. Det er ingen tilgjengelige data for 110 mg dabigatraneteksilat 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 overvåkning 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 alle prosedyrer. Ved slike tilfeller kan koagulasjonstest (se pkt. 4.4 og 5.1) være nyttig for å avgjøre om hemostasen fortsatt er svekket.

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

Dabigatraneteksilat skal seponeres midlertidig. Når rask reversering av antikoagulasjonseffekten er påkrevet, er det spesifikke reverserende midlet (idarusizumab) for dabigatran tilgjengelig for voksne pasienter. Effekt og sikkerhet av idarusizumab har ikke blitt fastslått hos pediatriske pasienter.
Hemodialyse kan fjerne dabigatran.

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

Subakutt kirurgi/intervensjoner

Dabigatraneteksilat skal seponeres midlertidig. Dersom det er mulig, bør et kirurgisk inngrep / en 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.

Elektiv kirurgi

Dersom det er mulig, bør dabigatraneteksilat seponeres 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 seponere dabigatraneteksilat 2-4 dager før kirurgi.

Tabell 7 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for voksne pasienter.

Tabell 7: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for voksne pasienter

Nyrefunksjon (CrCL i ml/min	Estimert halveringstid (timer)	Dabigatraneteksilat 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)

Tabell 8 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for barn.

Tabell 8 Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for barn

Nyrefunksjon (eGFR i ml/min/1,73m^2)	Seponer dabigatran før elektiv kirurgi

>80	24 timer før
50–80	2 dager før
<50	Disse pasientene har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.3).

Spinal anestesi/epidural anestesi / lumbalpunksjon

Prosedyrer 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. Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst to timer før første dose av dabigatraneteksilat administreres. Hos disse pasientene kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer på spinale eller epidurale hematomer.

Postoperativ fase

Dabigatraneteksilatbehandling bør gjenopptas/startes 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 redusert nyrefunksjon (se også tabell 5) 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 dabigatraneteksilat hos disse pasientene, bør de behandles med forsiktighet.

Hoftefrakturkirurgi

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

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med forhøyede leverenzymer >2 ganger øvre normalverdi ble ekskludert fra hovedstudiene. Klinisk erfaring fra denne pasientgruppen er ikke tilgjengelig. Bruk av dabigatraneteksilat 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 induserer P-gp

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

Pasienter med antifosfolipidsyndrom

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert dabigatraneteksilat, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2- glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K antagonist.

Hjerteinfarkt (MI)

I fase III-studien RE-LY (forebyggelse 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 undergrupper 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 dessuten 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, VTE hos barn)

Effekt og sikkerhet hos DVT/LE-pasienter med aktiv cancer har ikke blitt fastslått. Det finnes begrensede data om effekt og sikkerhet hos barn med aktiv cancer.

Pediatrisk populasjon

For noen helt bestemte barn, f.eks. pasienter med tynntarmssykdom der absorpsjonen kan være berørt, bør bruk av et parenteralt antikoagulantium vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Transportinteraksjoner

Dabigatraneteksilat er et substrat av efflukstransportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp-hemmere (se tabell 9) forventes å gi økte plasmakonsentrasjoner av dabigatran.

Hvis ikke annet er spesifikt beskrevet, er nøye klinisk overvåkning (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 9: Transportinteraksjoner

P-gp-hemmere
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 multippel oral dosering av 400 mg ketokonazol én 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 multippel dosering av 400 mg dronedaron to ganger daglig, og henholdsvis ca. 2,1 ganger og 1,9 ganger etter en enkeltdose på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Basert på *in vitro* resultater kan lignende effekt som med ketokonazol forventes.
Glekaprevir/pibrentasvir	Samtidig bruk av dabigatraneteksilat med den faste dosekombinasjonen av P-gp-hemmerne glekaprevir/pibrentasvir er vist å øke eksponering for dabigatran og kan øke blødningsrisikoen.
Samtidig bruk er ikke anbefalt	
Takrolimus	Takrolimus har *in vitro* 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.
Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.2 og 4.4)	
Verapamil	Da dabigatraneteksilat (150 mg) ble gitt sammen med oralt verapamil, økte C_{max} og AUC for dabigatran, men størrelsen av denne endringen varierer avhengig av tidspunkt for administrering og verapamilformulering (se pkt. 4.2 og 4.4). 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).
	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.
Amiodaron	Da dabigatraneteksilat ble gitt sammen med én 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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	Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en støtdose 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. Samtidig administrering av en støtdose på 180 mg tikagrelor og 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady-state) økte dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ med henholdsvis 1,49 ganger og 1,65 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Når en støtdose på 180 mg tikagrelor ble gitt 2 timer etter 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady-state), var økningen av dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ 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 støtdose. Samtidig administrering av 90 mg tikagrelor to 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 dabigatraneteksilat administreres sammen med posakonazol.
P-gp-indusere	
Samtidig bruk bør unngås.	
f.eks. rifampicin, johannesurt (Hypericum perforatum), karbamazepin eller fenytoin)	Samtidig administrering er forventet å redusere dabigatrankonsentrasjoner. Predosering av induseren rifampicin 600 mg én gang daglig i 7 dager reduserte total toppkonsentrasjon og total eksponering for dabigatran 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.
Proteasehemmere slik som ritonavir	
Samtidig bruk er ikke anbefalt	
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 dabigatraneteksilat.
P-gp-substrat	
Digoksin	I en studie med 24 friske personer, hvor dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat: antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (LMWH) og heparinderivater (fondaparinuks, 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 sulfinpyrazon (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 administreres i doser som er nødvendig for å bevare et åpent sentralt vene- eller arteriekateter, eller under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.3).

Tabell 10: Interaksjoner med antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

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 blødningstid 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 plateaggregasjonshemming 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 administrering av 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 enoksaparindose 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 11: Andre interaksjoner

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)

SSRIs, SNRIs	SSRI og SNRI økte blødningsrisiko i RE-LY i alle behandlingsgruppene.
Substanser som påvirker gastrisk pH	
Pantoprazol	Ved samtidig administrering av Dabigatran etexilate Zentiva og pantoprazol ble det sett en reduksjon av AUC for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med Dabigatran etexilate Zentiva i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling syntes ikke å redusere effekten av Dabigatran etexilate Zentiva.
Ranitidin	Ranitidin gitt sammen med dabigatraneteksilat 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 (CYP)-systemet og har ingen effekt *in vitro* på humane CYP-enzymer. Relaterte legemiddelinteraksjoner forventes derfor ikke med dabigatran.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør unngå graviditet under behandling med Dabigatran etexilate

Zentiva.

Graviditet

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

ukjent. Dabigatran etexilate Zentiva skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Det foreligger ikke kliniske data på effekten av dabigatran hos spedbarn som ammes. Amming bør opphøre ved behandling med Dabigatran etexilate Zentiva.

Fertilitet

Ingen tilgjengelige humane data.

I dyrestudier ble det observert en effekt på fertilitet hos hunner i form av redusert antall implantasjoner og økt preimplantasjonstap ved 70 mg/kg (representerer 5 ganger høyere plasmaeksponeringsnivå sammenlignet med pasienter). Ingen andre effekter på fertilitet hos hunner ble observert. Det var ingen påvirkning på fertilitet hos hanner. Ved toksiske doser hos mordyrene (representerer 5-10 ganger høyere plasmaeksponeringsnivå sammenlignet med pasienter) ble det observert redusert vekt og levedyktighet hos fostrene, samt økt føtal variasjon hos rotte og kanin. I studien før og etter fødsel ble en økning i føtal mortalitet observert ved doser som var toksiske for mordyrene (en dose som tilsvarer et plasmaeksponeringsnivå som er 4 ganger høyere enn det som observeres hos pasienter).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Dabigatraneteksilat har blitt evaluert i kliniske studier med totalt ca. 64 000 pasienter. Av disse ble ca. 35 000 pasienter behandlet med dabigatraneteksilat.

Totalt ca. 9 % av pasientene som ble behandlet for elektiv hofte- 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 hofte- eller kneprotesekirurgi, 16,6 % av pasienter med atrieflimmer langtidsbehandlet for forebyggelse av slag og systemisk embolisme, og hos 14,4 % av voksne pasienter behandlet for DVT/LE. Videre forekom blødning hos 19,4 % av pasientene i DVT/LE- profylaksestudien RE-MEDY (voksne pasienter), og hos 10,5 % av pasientene i DVT/LE- profylaksestudien RE-SONATE (voksne pasienter).

Pasientpopulasjonene behandlet i de tre indikasjonene er ikke sammenlignbare, og blødningshendelsene er fordelt over flere organklassesystemer (SOC). En oppsumering ut fra indikasjon over større blødninger og enhver blødning er angitt i tabell 13–17 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.

Bivirkningstabell

Tabell 12 viser bivirkninger identifisert fra studier og data etter markedsføring ved indikasjonene forebyggelse av primær VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi, forebyggelse av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE-behandling og DVT/LE- profylakse. De er klassifisert etter organklassesystem og frekvens i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10); mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 12: Bivirkninger

	Frekvens		
Organklassesystem/foretrukket betegnelse	Forebyggelse av primær VTE etter hofte 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
Nøytropeni	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Agranulocytose	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			
Legemiddeloverfølsomhet	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			
Intrakraniell blødning	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
Hemoroideblødning	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 leverfunkjsonstester	Vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ALAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ASAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Økte leverenzymer	Mindre vanlige	Sjeldne	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer			
Hudblødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Alopesi	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
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 på injeksjonsstedet	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne

Blødning på kateterstedet	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Blodig væsking	Sjeldne	-	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			
Traumatisk blødning	Mindre vanlige	Sjeldne	Mindre vanlige
Blødning ved snittstedet	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Postoperativt hematom	Mindre vanlige	-	-
Postoperativ blødning	Mindre vanlige	-	
Postoperativ anemi	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 dabigatraneteksilat forbindes med en økt risiko for skjult eller åpenbar blødning fra et hvilket som helst vev eller organ. 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 dabigatraneteksilat 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. pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og/eller pasienter 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 og antikoagulantrelatert nefropati hos pasienter med predisponerende risikofaktorer, er blitt rapportert for dabigatraneteksilat. Derfor må muligheten for blødning vurderes ved evaluering av tilstanden hos enhver antikoagulert pasient. For voksne pasienter er et spesifikt reverserende middel for dabigatran, idarucizumab, tilgjengelig i tilfelle ukontrollerbar blødning oppstår (se pkt. 4.9).

Primær forebyggelse av VTE ved ortopedisk kirurgi
Tabell 13 viser antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning i behandlingsperioden i de to pivotale kliniske utprøvningene av VTE-profylakse, etter dose.

Tabell 13: Antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning

	Dabigatraneteksilat 150 mg én gang daglig N (%)	Dabigatraneteksilat 220 mg én 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 én eller flere risikofaktorer
Tabell 14 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 14: Blødningshendelser i en studie som undersøker forebyggelse av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer

	Dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig	Dabigatraneteksilat 150 mg to 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 dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat. Pasienter randomisert til dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat 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 nytteverdien av dabigatran for forebyggelse av slag og systemisk embolisme og redusert risiko for intrakraniell blødning sammenlignet med warfarin er opprettholdt på tvers av individuelle undergrupper, som f.eks. nedsatt nyrefunksjon, alder, samtidig behandling med legemidler som plateaggregasjonshemmere og P-gp-hemmere. Noen pasientundergrupper har økt risiko for større blødninger ved antikoagulasjonsbehandling, men den økte blødningsrisikoen for dabigatran skyldes GI-blødning som vanligvis observeres innen de første 3-6 månedene etter oppstart av dabigatraneteksilatbehandling.

Behandling av DVT og LE og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE-behandling)
Tabell 15 viser blødningshendelser i de samlede pivotale studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av DVT og 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 15: Blødningshendelser i studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av DVT og LE

	Dabigatraneteksilat 150 mg to 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 dabigatraneteksilat eller warfarin etter seponering av parenteral terapi (kun oral behandlingsperiode). Dette inkluderer alle blødningshendelser som forekom under behandling med dabigatraneteksilat. Alle blødningshendelser som forekom under warfarinbehandling er inkludert, bortsett fra de som forekom i overlappingsperioden mellom warfarin og parenteral behandling.

Tabell 16 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-MEDY som undersøkte forebyggelse av DVT og LE. Noen blødningshendelser (større blødningshendelser / klinisk relevante blødningshendelser, enhver blødning) var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk dabigatraneteksilat sammenlignet med de som fikk warfarin.

Tabell 16: Blødningshendelser i studien RE-MEDY som undersøkte forebyggelse av DVT og LE

	Dabigatraneteksilat 150 mg to 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 17 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av DVT og 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 dabigatraneteksilat.

Tabell 17: Blødningshendelser i studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av DVT og LE

	Dabigatraneteksilat 150 mg to 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.

Agranulocytose og nøytropeni

Etter godkjenning har det blitt rapportert om svært sjeldne tilfeller av agranulocytose og nøytropeni ved bruk av dabigatraneteksilat. Fordi bivirkningene som er rapportert i forbindelse med bivirkningsovervåkning etter markedsføring er fra en populasjon av usikker størrelse, er det ikke mulig å fastslå frekvensen av disse på en pålitelig måte. Rapporteringsraten ble estimert som 7 hendelser per 1 million pasientår for agranulocytose og som 5 hendelser per 1 million pasientår for nøytropeni.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av dabigatraneteksilat ved behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos barn ble studert i to fase III-studier (DIVERSITY og 1160.108). Totalt 328 barn ble behandlet med dabigatraneteksilat. Pasientene fikk alders- og vekttilpassede doser av en alderstilpasset formulering av dabigatraneteksilat.

Generelt sett forventes sikkerhetsprofilen hos barn å være den samme som hos voksne.

Totalt 26 % av barn behandlet med dabigatraneteksilat for VTE og for forebyggelse av residiverende VTE opplevde bivirkninger.

Bivirkningstabell

Tabell 18 viser bivirkningene identifisert fra studiene på behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos barn. De er klassifisert etter organklassesystem og frekvens i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 18: Bivirkninger

	Frekvens
Organklassesystem/foretrukket betegnelse	behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos barn
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Anemi	Vanlige
Redusert hemoglobin	Mindre vanlige
Trombocytopeni	Vanlige
Redusert hematokrit	Mindre vanlige
Nøytropeni	Mindre vanlige

Agranulocytose	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	
Legemiddeloverfølsomhet	Mindre vanlige
Utslett	Vanlige
Pruritus	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
Angioødem	Ikke kjent
Urtikaria	Vanlige
Bronkospasme	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	
Intrakraniell blødning	Mindre vanlige
Karsykdommer	
Hematom	Vanlige
Blødning	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Epistakse	Vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige
Abdominal smerte	Mindre vanlige
Diaré	Vanlige
Dyspepsi	Vanlige
Kvalme	Vanlige
Rektal blødning	Mindre vanlige
Hemoroideblødning	Ikke kjent
Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Ikke kjent
Gastroøsofagitt	Mindre vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	Vanlige
Oppkast	Vanlige
Dysfagi	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	
Unormal leverfunksjon/unormale leverfunkjsonstester	Ikke kjent
Forhøyet ALAT	Mindre vanlige
Forhøyet ASAT	Mindre vanlige
Økte leverenzymer	Vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Hudblødning	Mindre vanlige
Alopesi	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Hemartrose	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	
Urogenital blødning, inkludert hematuri	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Blødning på injeksjonsstedet	Ikke kjent
Blødning på kateterstedet	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Traumatisk blødning	Mindre vanlige
Blødning ved snittstedet	Ikke kjent

Blødningsreaksjoner

I de to fase III-studiene ved indikasjonen behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos barn, opplevde totalt 7 pasienter (2,1 %) større blødningshendelser, 5 pasienter (1,5 %) en klinisk relevant ikke-alvorlig blødningshendelse, og 75 pasienter (22,9 %) en mindre blødningshendelse. Frekvensen av blødningshendelser var generelt høyere i den eldste aldersgruppen (12 til <18 år: 28,6 %) enn i de yngre aldersgruppene (fødsel til <2 år: 23,3 %; 2 til <12 år: 16,2 %). Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og, uavhengig av lokalisasjon, være invalidiserende, livstruende eller fatale.

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Høyere doser dabigatraneteksilat 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 forutsi når visse dabigatran-nivåer vil bli nådd (se pkt. 5.1), også ved tilleggsprosedyrer som dialyse.

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av dabigatraneteksilatbehandling. 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 studier (se pkt. 5.2).

Håndtering av blødningskomplikasjoner

Ved blødningskomplikasjoner må dabigatraneteksilat seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Avhengig av den kliniske situasjonen skal passende støttebehandling, som kirurgisk hemostase og blodvolumerstatning utføres etter forskriverens skjønn.

I situasjoner der det er påkrevet med rask reversering av antikoagulasjonseffekten av dabigatran er det spesifikke reverserende midlet (idarusizumab) som motvirker den farmakodynamiske effekten av dabigatran, tilgjengelig for voksne pasienter. Effekt og sikkerhet av idarusizumab har ikke blitt fastslått hos barn (se pkt. 4.4).

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

Avhengig av lokal tilgjengelighet bør det overveies om en spesialist innen koagulasjon bør konsulteres ved større blødninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antitrombotiske midler, direkte trombininhibitorer,

ATC-kode: B01A E07

Virkningsmekanisme

Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet. Etter oral administrering 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 administrering og for dabigatraneteksilat etter oral administrering 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 gir en plasmakonsentrasjon av dabigatran 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.

aPTT-testen er lett tilgjengelig og gir en tilnærmet indikasjon av antikoagulasjonsintensiteten som oppnås med dabigatran. aPTT-testen har imidlertid begrenset sensitivitet og er ikke egnet for nøyaktig kvantifisering av antikoagulerende effekt, spesielt ved høye plasmakonsentrasjoner 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 antikoagulasjonsaktivitet kan reflektere dabigatrannivåer og gi en veiledning for vurdering av blødningsrisiko, dvs. mer enn 90. persentilen av dabigatran bunnkonsentrasjon eller en koagulasjonsundersøkelse som aPTT målt ved bunnkonsentrasjon (se
pkt. 4.4, tabell 6 for aPTT-terskelverdier) regnes som assosiert med økt blødningsrisiko.

Primær forebyggelse av VTE ved ortopedisk kirurgi

Maksimal plasmakonsentrasjon (geometrisk gjennomsnitt) av dabigatran ved steady state (etter dag 3), målt ca. 2 timer etter administrering av 220 mg dabigatraneteksilat, var 70,8 ng/ml, med intervall
35,2-162 ng/ml (25.–75. 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.-75. persentil).

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

Hos pasienter behandlet med 220 mg dabigatraneteksilat én gang daglig for forebyggelse av venøse tromboemboliske hendelser (VTE),

- var 90. persentilen av dabigatran-plasmakonsentrasjoner 67 ng/ml, målt ved bunn (20-28 timer etter foregående dose) (se pkt. 4.4 og 4.9),
- var 90. persentilen av aPTT 51 sekunder ved bunnkonsentrasjon (20-28 timer etter foregående dose), som tilsvarer 1,3 ganger øvre normalgrense.

ECT ble ikke målt hos pasienter behandlet med 220 mg dabigatraneteksilat én gang daglig for forebyggelse av venøse tromboemboliske hendelser (VTE).

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

Maksimal plasmakonsentrasjon (geometrisk gjennomsnitt) av dabigatran ved steady-state målt ca. 2 timer etter administrering av 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig var 175 ng/ml, med
intervall 117-275 ng/ml (25.-75. persentil). Dabigatran-bunnkonsentrasjon (geometrisk gjennomsnitt), målt ved bunnivå om morgenen, ved slutten av doseringsintervallet (dvs. 12 timer etter kveldsdosen med dabigatran 150 mg), var i gjennomsnitt 91,0 ng/ml, med intervall 61,0-143 ng/ml
(25.-75. persentil).

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

- var 90. persentilen av dabigatran-plasmakonsentrasjoner 200 ng/ml målt ved bunn (10-16 timer etter foregående dose)
- ECT ved bunnkonsentrasjon (10-16 timer etter foregående dose), tilnærmet økt 3 ganger øvre normalgrense refererer til observert 90. persentil av ECT-forlengelse på 103 sekunder.
- aPTT-ratio større enn 2 ganger øvre normalgrense (aPTT forlengelse circa 80 sekunder), ved bunnkonsentrasjon (10-16 timer etter foregående dose) reflekterer 90. persentil av observasjonene.

Behandling av DVT og LE og forebyggelse 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.–75. persentil). For behandling av DVT og LE med 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig,

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

Hos pasienter som behandles for forebyggelse 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 de med europeisk opphav, afro-amerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter.

Kliniske studier av forebyggelse av VTE etter større leddprotesekirurgi

I to store randomiserte, parallellgruppe, dobbelblinde dosebekreftende kliniske studier fikk pasienter som gjennomgikk større elektive ortopediske inngrep (én studie av kneprotesekirurgi og én av hofteprotesekirurgi), 75 mg eller 110 mg dabigatraneteksilat innen 1-4 timer etter inngrepet og deretter 150 mg eller 220 mg én gang 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 rutinevenografi) og mortalitet av alle årsaker utgjorde det primære endepunktet for begge studier. Samlet forekomst av større VTE (inkludert LE og proksimal DVT, både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutinevenografi) og VTE-relatert mortalitet var det sekundære endepunktet og anses å ha bedre klinisk relevans.
Begge studiene viste at den antitrombotiske effekten av 220 mg og 150 mg dabigatraneteksilat var statistisk non-inferior til effekten av enoksaparin med hensyn til total VTE og mortalitet av alle årsaker. Punktestimatet for forekomsten av større VTE og VTE-relatert mortalitet for 150 mg dosen var litt dårligere enn enoksaparin (tabell 19). Bedre resultater ble sett for 220 mg dosen hvor punktestimatet for større VTE var litt bedre enn enoksaparin (tabell 19).

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 forebyggelse 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 19.

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

tabell 20. Data for endepunktet påviste større blødninger er vist i tabell 21.

Tabell 19: Analyse av større VTE- og VTE-relatert mortalitet i behandlingsperioden i RE- MODEL- og RE-NOVATE-studiene ved ortopediske kirurgiske inngrep

Studie	Dabigatraneteksilat 220 mg én gang daglig	Dabigatraneteksilat 150 mg én 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 20: Analyse av total VTE og mortalitet av alle årsaker i behandlingsperioden i RE- NOVATE- og RE-MODEL-studiene ved ortopediske kirurgiske inngrep

Studie	Dabigatraneteksilat 220 mg én gang daglig	Dabigatraneteksilat 150 mg én gang daglig	Enoxaparin 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 21: Større blødninger (MBE) ved hver behandling i RE-MODEL og RE- NOVATE-studiene

Studie	Dabigatraneteksilat 220 mg én gang daglig	Dabigatraneteksilat 150 mg én 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 én 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, parallellgruppestudie som sammenlignet to blindede 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.

I RE-LY-studien ble det randomisert totalt 18 113 pasienter med en gjennomsnittsalder på 71,5 år og en gjennomsnittlig $CHADS_2$-skår på 2,1. Pasientpopulasjonen besto av 64 % menn, 70 % med europeisk opphav og 16 % asiatere. 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 er non-inferior til 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 22-24 viser nøkkelresultater i hele populasjonen:

Tabell 22: Analyse av første tilfelle av slag eller systemisk embolisme (primært endepunkt) i RE- LY-studien

	Dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig	Dabigatraneteksilat 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 23: Analyse av første tilfelle av iskemisk eller hemorragisk slag i RE-LY-studien

	Dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig	Dabigatraneteksilat 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 24: Analyse av total- og kardiovaskulær overlevelse i RE-LY-studien

	Dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig	Dabigatraneteksilat 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 25-26 angir resultater av primært effekt- og sikkerhetsendepunkt i relevante underpopulasjoner:

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

Tabell 25: Hazard Ratio og 95 % KI for slag / systemisk embolisme etter undergruppe

Endpunkt	Dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig vs. warfarin	Dabigatraneteksilat 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 undergruppene nyrefunksjon og $CHADS_2$-skår.

Tabell 26: Hazard Ratio og 95 % KI for større blødninger etter undergruppe

Endpunkt	Dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig vs. warfarin	Dabigatraneteksilat 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 seponert 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 behandlingsårene 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 og andre blødningshendelser, var overensstemmende med det som ble sett i RE-LY.

Data fra ikke-intervensjonsstudier
I en ikke-intervensjonsstudie (GLORIA-AF) ble det prospektivt samlet inn (i studiens andre del) data vedrørende sikkerhet og effekt hos nydiagnostiserte pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer behandlet i vanlig praksis. Studien inkluderte 4859 pasienter på dabigatraneteksilat (55 % behandlet med 150 mg to ganger daglig, 43 % behandlet med 110 mg to ganger daglig, 2 % behandlet med
75 mg to ganger daglig). Pasientene ble fulgt opp i 2 år. Gjennomsnittlig $CHADS_2$- og HAS-BLED-verdier var henholdsvis 1,9 og 1,2. Gjennomsnittlig oppfølgingstid på behandling var 18,3 måneder. Større blødninger forekom hos 0,97 per 100 pasientår. Livstruende blødning ble rapportert hos 0,46 per 100 pasientår, intrakraniell blødning hos 0,17 per 100 pasientår og gastrointestinal blødning hos 0,60 per 100 pasientår. Slag forekom hos 0,65 per 100 pasientår.

I en ikke-intervensjonsstudie [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] med

flere enn 134 000 eldre pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer i USA (som bidro med en behandlingstid på over 37 500 pasientår) ble dessuten dabigatraneteksilat (84 % av pasientene behandlet med 150 mg to ganger daglig, 16 % av pasientene ble behandlet med 75 mg to ganger daglig) assosiert med en redusert risiko for iskemisk slag (hazard ratio 0,80, 95 % konfidensintervall [KI] 0,67-0,96), intrakraniell blødning (hazard ratio 0,34, KI 0,26-0,46) og mortalitet (hazard ratio 0,86, KI 0,77-0,96) og økt risiko for gastrointestinal blødning (hazard ratio 1,28, KI 1,14-1,44) sammenlignet med warfarin. Det ble ikke funnet noen forskjell for større blødninger (hazard ratio 0,97, KI 0,88-1,07).

Disse observasjonene ved behandling i vanlig praksis er i samsvar med den etablerte sikkerhets- og effektprofilen for dabigatraneksilat i RE-LY-studien for denne indikasjonen.

Pasienter som har fått utført perkutan koronar intervensjon (PCI) med stenting
Det ble utført en prospektiv, randomisert, åpen, studie med blindet endepunkt (PROBE) (fase IIIb) for å evaluere dobbelbehandling med dabigatraneteksilat (110 mg eller 150 mg to ganger daglig) pluss klopidogrel eller tikagrelor (P2Y12-antagonist) versus trippelbehandling med warfarin (justert til en INR på 2,0-3,0) pluss klopidogrel eller tikagrelor og acetylsalisylsyre hos 2725 pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som fikk utført PCI med stenting (RE-DUAL PCI). Pasienter ble randomisert til dobbelbehandling med dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig, dobbelbehandling med dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig eller trippelbehandling med warfarin. Eldre pasienter utenfor USA (≥80 år for alle land, ≥70 år for Japan) ble randomisert til gruppen som fikk dobbelbehandling med dabigatraneteksilat 110 mg eller gruppen som fikk trippelbehandling med warfarin. Det primære endepunktet var et kombinert endepunkt av alvorlige blødninger basert på ISTH-definisjon eller klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger.

Forekomsten av det primære endepunktet var 15,4 % (151 pasienter) i gruppen som fikk dobbelbehandling med dabigatraneteksilat 110 mg sammenlignet med 26,9 % (264 pasienter) i gruppen som fikk trippelbehandling med warfarin (HR 0,52; 95 % KI 0,42, 0,63; P < 0,0001 for non-inferioritet og P < 0,0001 for superioritet) og 20,2 % (154 pasienter) i gruppen som fikk dobbelbehandling med dabigatraneteksilat 150 mg sammenlignet med 25,7 % (196 pasienter) i den tilsvarende gruppen som fikk trippelbehandling med warfarin (HR 0,72; 95 % KI 0,58, 0,88; P < 0,0001 for non-inferioritet og P = 0,002 for superioritet). Som en del av den beskrivende analysen, var alvorlige TIMI-blødningshendelser (trombolyse ved hjerteinfarkt) lavere i begge gruppene som fikk dobbelbehandling med dabigatraneteksilat enn i gruppen som fikk trippelbehandling med warfarin: 14 hendelser (1,4 %) i gruppen som fikk dobbelbehandling med 110 mg dabigatraneteksilat sammenlignet med 37 hendelser (3,8 %) i gruppen som fikk trippelbehandling med warfarin (HR 0,37; 95 % KI 0,20, 0,68; P = 0,002) og 16 hendelser (2,1 %) i gruppen som fikk dobbelbehandling med 150 mg dabigatraneteksilat sammenlignet med 30 hendelser (3,9 %) i den tilsvarende gruppen som fikk trippelbehandling med warfarin (HR 0,51; 95 % KI 0,28, 0,93; P = 0,03). Begge gruppene som fikk dobbelbehandling med dabigatraneteksilat hadde lavere forekomst av intrakraniell blødning enn den tilsvarende gruppen som fikk trippelbehandling med warfarin: 3 hendelser (0,3 %) i gruppen som fikk dobbelbehandling med 110 mg dabigatraneteksilat sammenlignet med 10 hendelser (1,0 %) i gruppen som fikk trippelbehandling med warfarin (HR 0,30; 95 %KI 0,08, 1,07; P = 0,06) og 1 hendelse (0,1 %) i gruppen som fikk dobbelbehandling med 150 mg dabigatraneteksilat sammenlignet med 8 hendelser (1,0 %) i den tilsvarende gruppen som fikk trippelbehandling med warfarin (HR 0,12; 95 % KI 0,02, 0,98; P = 0,047). Forekomsten av de sammensatte effektendepunktene død, tromboembolisme (hjerteinfarkt, slag eller systemisk embolisme) eller ikke planlagt revaskularisering i de to gruppene som fikk dobbelbehandling med dabigatraneteksilat, var non-inferior til gruppen som fikk trippelbehandling med warfarin (henholdsvis 13,7 % versus 13,4 %; HR 1,04; 95 % KI: 0,84, 1,29; P = 0,0047 for non-inferioritet). Det var ingen statistiske forskjeller i enkeltkomponentene i effektendepunktene

mellom noen av gruppene som fikk dobbelbehandling med dabigatraneteksilat og trippelbehandling med warfarin.

Denne studien viste at dobbelbehandling med dabigatraneteksilat og en P2Y12-antagonist reduserte risikoen for blødning signifikant sammenlignet med trippelbehandling med warfarin, med non-inferioritet for sammensatte tromboemboliske hendelser hos pasienter med atrieflimmer som har fått utført PCI med stenting.

Behandling av DVT og LE hos voksne (DVT/LE-behandling)

Effekt og sikkerhet ble undersøkt i to multisenter, randomiserte, dobbelblinde, parallellgruppe, 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 residiverende 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 koagulasjonsovervåkning. 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 27: 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

	Dabigatraneteksilat 150 mg to 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 DVT og LE hos voksne (DVT/LE-profylakse)

To randomiserte, dobbelblinde parallellgruppestudier 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 forebyggelse 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 28: 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

	Dabigatraneteksilat 150 mg to 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 % konfirdensintervall		
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 forebyggelse 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 overvåkning.

RE-SONATE viste at behandling med dabigatraneteksilat var bedre enn placebo til forebyggelse 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 % versus 10,7 % i placebogruppen (hazard ratio 0,61 (95 % KI 0,42, 0,88), p=0,0082).

Tabell 29: 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

	Dabigatraneteksilat 150 mg to 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 forebyggelse 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 (dvs. i løpet av det gjeldende sykehusoppholdet), og hos pasienter som har fått satt inn kunstig hjerteklaff for mer enn 3 måneder siden. Flere tromboemboliske hendelser (hovedsakelig slag og symptomatiske/asymptomatiske tromboser i den kunstige klaffen) og flere blødningstilfeller ble observert med dabigatraneteksilat enn med warfarin. Større blødninger manifesterte seg i overveiende grad som hemoperikardium postoperativt, spesielt hos pasienter som startet tidlig med dabigatraneteksilatbehandling (dvs. fra dag 3) etter operasjon av kunstig hjerteklaff (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Kliniske studier av forebyggelse av VTE etter større leddprotesekirurgi
Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer og én eller flere risikofaktorer

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder dabigatraneteksilat i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for indikasjonen primær forebyggelse av VTE hos pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi og indikasjonen forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter

DIVERSITY-studien ble utført for å vise effekt og sikkerhet av behandling med dabigatraneteksilat sammenlignet med standardbehandling ved VTE hos barn fra fødsel til <18 år. Studien ble designet som en åpen, randomisert, non-inferiority parallellgruppestudie. Pasientene ble randomisert i henhold til en 2:1-plan til enten en alderstilpasset formulering (kapsler, drasjert granulat eller mikstur) med dabigatraneteksilat (doser tilpasset alder og vekt) eller standardbehandling som besto av lavmolekylære hepariner (LMWH) eller vitamin K-antagonister (VKA) eller fondaparinuks (1 pasient på 12 år). Det primære endepunktet var et kompositтendepunkt av pasienter med fullstendig trombeoppløsning, fravær av residiverende VTE og fravær av mortalitet knyttet til VTE. Eksklusjonskriteriene inkluderte aktiv meningitt, encefalitt og intrakraniell abscess.
Totalt 267 pasienter ble randomisert. Av disse ble 176 pasienter behandlet med dabigatraneteksilat og 90 pasienter i henhold til standardbehandling (1 randomisert pasient ble ikke behandlet). 168 pasienter var 12 til <18 år, 64 pasienter var 2 til <12 år og 35 pasienter var yngre enn 2 år.
Av de 267 randomisert pasientene oppfylte 81 pasienter (45,8 %) i dabigatraneteksilat-gruppen og 38 pasienter (42,2 %) i standardbehandling-gruppen kriteriene for det primære kompositтendepunktet
(fullstendig trombeoppløsning, fravær av residiverende VTE og fravær av mortalitet knyttet til VTE). Den tilsvarende frekvensforskjellen viste at dabigatraneteksilat er non-inferior til standardbehandling. Generelt ble det også observert konsistente resultater på tvers av undergrupper: Det var ingen signifikante forskjeller i behandlingseffekten for undergrupper etter alder, kjønn, område og nærvær av visse risikofaktorer. For de 3 forskjellige aldersgruppene var andelen pasienter som oppfylte det primære effektendepunktet i dabigatraneteksilat- og standardbehandling-gruppene henholdsvis 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) for pasienter fra fødsel til <2 år, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) for pasienter i alderen 2 til <12 år og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) for pasienter i alderen 12 til

<18 år.
Verifiserte større blødninger ble rapportert for 4 pasienter (2,3 %) i dabigatraneteksilat-gruppen og 2 pasienter (2,2 %) i standardbehandling-gruppen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i tiden til første større blødningshendelse. Trettiåtte pasienter (21,6 %) i dabigatraneteksilat-gruppen og
22 pasienter (24,4 %) i standardbehandling-gruppen hadde verifiserte blødningshendelser; de fleste kategorisert som mindre. Det kombinerte endepunktet for verifisert større blødningshendelse eller klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (under behandling) ble rapportert for 6 (3,4 %) pasienter i dabigatraneteksilat-gruppen og 3 (3,3 %) pasienter i standardbehandling-gruppen.

Det ble utført en åpen, prospektiv kohort, multisenter fase III sikkerhetsstudie med én arm (1160.108) for å vurdere sikkerheten av dabigatraneteksilat ved forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra fødsel til <18 år. Pasienter med behov for ytterligere antikoagulasjon på grunn av nærvær av en klinisk risikofaktor etter å ha fullført den innledende behandlingen for bekreftet VTE (i minst 3 måneder) eller etter å ha fullført DIVERSITY-studien, kunne inkluderes i studien.
Kvalifiserte pasienter fikk en alders- og vekttilpasset dose med alderstilpasset formulering (kapsler, drasjert granulat eller mikstur) med dabigatraneteksilat til den kliniske risikofaktoren ikke lenger var tilstede, eller i maksimalt 12 måneder. De primære endepunktene i studien omfattet residiv av VTE, større og mindre blødningshendelser og mortalitet (totalt og relatert til trombotiske eller tromboemboliske hendelser) ved 6 og 12 måneder. Utfallshendelser ble verifisert av en uavhengig, blindet bedømmelseskomité.
Totalt 214 pasienter ble inkludert i studien. Blant dem var 162 pasienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til <18 år), 43 pasienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til <12 år) og 9 pasienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til <2 år). I løpet av behandlingsperioden opplevde 3 pasienter (1,4 %) et verifisert VTE-residiv innen de første 12 månedene etter behandlingsstart. Verifiserte blødningshendelser under behandlingsperioden ble rapportert for 48 pasienter (22,5 %) innen de første 12 månedene. De fleste blødningshendelsene var mindre. Hos 3 pasienter (1,4 %) oppsto det en verifisert større blødningshendelse innen de første 12 månedene. Hos 3 pasienter (1,4 %) oppsto det en verifisert klinisk relevant ikke-alvorlig blødning innen de første 12 månedene. Det forekom ingen dødsfall under behandling. Under behandlingsperioden utviklet 3 pasienter (1,4 %) post-trombotisk syndrom (PTS) eller fikk forverring av PTS innen de første 12 månedene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

En studie som undersøkte postoperativ absorpsjon av dabigatraneteksilat 1-3 timer etter kirurgisk inngrep, viste relativt langsom absorpsjon sammenlignet hos friske personer, og viser en jevn plasmakonsentrasjon-tidskurve uten høye topper. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 6 timer etter administrering 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 referansekapselformuleringen når pelletene tas uten kapselskallet av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC). 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 enkel intravenøs dose radioaktivt merket dabigatran hos friske menn. 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 administrering.
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 filtrasjonshastigheten.

Eliminasjon

Plasmakonsentrasjonene av dabigatran viste et biekspontentielt 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. 12-14 timer. Halveringstiden var uavhengig av dose, og den var forlenget ved nedsatt nyrefunksjon som angitt i tabell 30.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon
I fase I-studier er eksponeringen (AUC) for dabigatran etter oral administrering av dabigatraneteksilat omtrent 2,7 ganger høyere hos voksne frivillige med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL
30-50 ml/min) enn hos personer med normal nyrefunksjon.

Hos et lite antall voksne 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 30: Halveringstid av total dabigatran hos friske frivillige og pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Glomerulær filtrasjonsrate (CrCL) [ml/min]	Geometrisk 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.
Dette regimet 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 voksne pasienter med terminal nyresvikt (ESRD) uten atrieflimmer. Dialyse ble utført med dialysatstrømningshastighet på 700 ml/min i 4 timer og en blodstrømshastighet 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 blodstrømshastigheten opp til en gjennomstrømning på 300 ml/min. Den antikoagulerende aktiviteten 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 og 50 ml/min) hadde i gjennomsnitt 2,29 og 1,81 ganger høyere dabigatranplasmakonsentrasjon henholdsvis før og etter dosering, sammenlignet med pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (CrCL
≥ 80 ml/min).

Median CrCL i RE-COVER-studien var 100,3 ml/min. 21,7 % av pasientene hadde lett 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 lett og moderat nedsatt nyrefunksjon hadde ved steady-state i gjennomsnitt henholdsvis 1,7 og 3,4 ganger høyere dabigatranplasmakonsentrasjon før dosering 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 fase I-farmakokinetikkstudier med eldre personer viste en økning på 40 til 60 % i AUC og på mer enn 25 % i C_{max} sammenlignet med yngre personer.
Alderseffekten på dabigatraneksponering ble bekreftet i RE-LY-studien med ca. 31 % høyere bunnkonsentrasjon for pasienter ≥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 voksne personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B) sammenlignet med 12 kontrollpersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kroppsvekt

Bunnkonsentrasjonen av dabigatran var ca. 20 % lavere hos voksne pasienter med kroppsvekt >100 kg sammenlignet med 50-100 kg. Flertallet av pasientene (80,8 %) var i kategorien ≥50 kg og <100 kg uten at en klar forskjell kunne påvises (se pkt. 4.2 og 4.4). Begrenset kliniske data er tilgjengelig hos voksne pasienter <50 kg.

Kjønn
I VTE-studiene på primærprofylakse er eksponeringen for virkestoffet ca. 40-50 % høyere hos kvinnelige 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 klinisk relevante interetniske funn blant de med europeisk opphav, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter vedrørende farmakodynamikk og farmakokinetikk ble observert.

Pediatrisk populasjon
Oral administrering av dabigatraneteksilat i henhold til den protokolldefinerte doseringsalgoritmen resulterte i eksponering innenfor området observert hos voksne med DVT/LE. Basert på den samlede analysen av farmakokinetiske data i studiene DIVERSITY og 1160.108 var den observerte geometriske gjennomsnittlige minimumseksponeringen henholdsvis 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml og
99,1 ng/ml hos 0 til <2-årige, 2 til <12-årige og 12 til <18-årige pediatriske VTE-pasienter.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

In vitro interaksjonsstudier viste ingen hemming eller induksjon av de viktigste isoenzymene i cytokrom P450 (CYP). 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 fertilitet hos hunner ble observert som redusert antall implantasjoner og økt preimplantasjonstap ved 70 mg/kg (5 ganger plasmaeksponeringsnivå hos pasienter). Ved doser toksiske for mordyrene (5-10 ganger plasmaeksponeringsnivå hos pasienter) ble det observert redusert vekt og levedyktighet hos fostrene samt økt føtal variasjon hos rotte og kanin. I studien før og etter fødsel ble en økning i føtal mortalitet observert ved doser som var toksiske for mordyrene (en dose som tilsvarer et plasmaeksponeringsnivå som er 4 ganger høyere enn det som observeres hos pasienter).

I en juvenil toksisitetsstudie utført med Han Wistar-rotter, ble mortalitet assosiert med blødningshendelser ved tilsvarende eksponeringer som blødning ble sett ved hos voksne dyr. Hos både voksne og unge rotter anses mortalitet å være relatert til den overdrevne farmakologiske aktiviteten til dabigatran i forbindelse med bruk av mekaniske krefter under dosering og håndtering. Data fra den juvenile toksisitetsstudien indikerte hverken økt sensitivitet for toksiske effekter eller noen toksisitet spesifikk for unge dyr.

Toksikologistudier hos rotter og mus har ikke påvist risiko for tumordannelse ved dabigatrandoser opptil 200 mg/kg.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold
Vinsyre
Akasiagummi
Hypromellose 2910
Dimetikon 350
Talkum
Hydroksypropylcellulose

Kapselskall
Karragenan
Kaliumklorid
Titandioksid (E 171)
Hypromellose 2910
FD&C blå 2/indigo karmin (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister:
Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks:
Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Hold boksen tett lukket.
For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemidlet, se punkt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforerte endoseblisterpakninger av aluminium med 10 x 1 harde kapsler. Hver eske inneholder 10, 30 eller 60 harde kapsler.

Multipakning inneholdende 4 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (200 harde kapsler). Hver enkeltpakning i multipakningen inneholder 5 perforerte endoseblisterpakninger av aluminium med

10 x 1 harde kapsler.
Multipakning inneholdende 3 pakninger à 60 x 1 harde kapsler (180 harde kapsler). Hver enkeltpakning i multipakningen inneholder 6 perforerte endoseblisterpakninger av aluminium med 10 x 1 harde kapsler.
Multipakning inneholdende 2 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (100 harde kapsler). Hver enkeltpakning i multipakningen inneholder 5 perforerte endoseblisterpakninger av aluminium med 10 x 1 harde kapsler.

Bokser av høydensitetspolyetylen (plast) med barnesikret skrulokk og integrert tørkemiddel, forseglet med en fiberfilm, med 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Når Dabigatran etexilate Zentiva kapsler skal tas ut av blisterpakningen, bør følgende veiledning følges:

- Ett enkelt blister rives av blisterbrettet 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 hard kapsel tas ut av boksen, skal følgende instruksjoner følges:
- Lokket åpnes ved å trykke ned og vri.
- Etter at kapselen er tatt ut, skal lokket settes på boksen igjen umiddelbart, og boksen skal lukkes tett.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15245

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. februar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

16.03.2026