

 9. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dabigatran etexilate "Zentiva", hårde kapsler 110 mg**

**0. D.SP.NR.**

33318

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dabigatran etexilate "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 126,83 mg dabigatranetexilat (som mesilat) svarende til 110 mg dabigatranetexilat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Råhvid til svagt gul farvet pellet fyldt i blå hård kapsel størrelse 1 (ca. 19,4 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAF) og med en eller flere risikofaktorer, såsom tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), alder ≥ 75 år, hjertesvigt (NYHA-klasse ≥ 2), diabetes mellitus eller hypertension.

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne.

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter fra det tidspunkt, hvor barnet er i stand til at synke blød mad, til under 18 år.

For aldersrelevante doseringsformer, se pkt. 4.2.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dabigatran etexilate "Zentiva" kapsler kan anvendes til voksne og pædiatriske patienter i alderen 8 år eller ældre, som kan sluge kapslerne hele.

Der er andre aldersegnede dosisformer til behandling af børn under 8 år.

Når der skiftes mellem formuleringerne, er det muligt, at den ordinerede dosis skal ændres. Dosen, der er angivet i den relevante formulerings doseringstabel, skal ordineres baseret på barnets vægt og alder.

***Primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi***

De anbefalede doser af dabigatranetexilat og behandlingsvarigheden for primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi er vist i tabel 1.

**Tabel 1: Dosisanbefalinger og behandlingsvarighed for primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi**

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

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

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

*Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling med dabigatranetexilat*

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

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

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

*Glemt dosis*

Det anbefales at fortsætte med de resterende daglige doser dabigatranetexilat på samme tidspunkt næste dag.

Der må ikke tages dobbeltdosis som erstatning for glemte, enkelte doser.

*Seponering af dabigatranetexilat*

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

*Behandlingsskift*

Fra behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulans:

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

Fra parenteral antikoagulans til dabigatranetexilat:

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

*Specielle populationer*

*Nedsat nyrefunktion*

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

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

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

Dosis af Dabigatran etexilate "Zentiva" skal reduceres som indikeret i tabel 1 (se også pkt. 4.4 og 4.5). I sådanne tilfælde skal dabigatranetexilat og disse lægemidler tages samtidigt.

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

*Ældre*

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

*Vægt*

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

*Køn*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende dabigatranetexilat hos den pædiatriske population til indikationen primær forebyggelse af VTE efter elektiv hofte-eller knæalloplastik.

***Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF -* stroke prevention in atrial fibrillation*)***

***Behandling af DVT og LE samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)***

De anbefalede doser af dabigatranetexilat for indikationerne SPAF, DVT og LE vises i tabel 2.

## Tabel 2: Dosisanbefalinger for SPAF, DVT og LE

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Dosisanbefaling** |
| Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF - *stroke prevention in atrial fibrillation*) | 300 mg dabigatranetexilat som 1 kapsel á 150 mg2 gange dagligt |
| Behandling af DVT og LE samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE) | 300 mg dabigatranetexilat som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt efter forudgående parenteral antikoagulansbehandling i mindst 5 dage |
| ***Anbefalet dosisreduktion*** |  |
| Patienter i alderen ≥ 80 år | Daglig dosis på 220 mg dabigatranetexilat som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt |
| Patienter, som samtidigt får verapamil |
| ***Dosisreduktion til overvejelse*** |  |
| Patienter fra 75-80 år | Daglig dosis på 300 mg eller 220 mg dabigatranetexilat skal vælges baseret på en individuel vurdering af den tromboemboliske risiko og blødningsrisikoen |
| Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min) |
| Patienter med gastritis, øsofagitis or gastroøsofageal refluks |
| Andre patienter med en øget blødningsrisiko |

Den anbefalede dosering af dabigatranetexilat på 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt til DVT/LE er ikke undersøgt i kliniske studier, men baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser. Se nedenfor samt pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2.

Ved intolerans for dabigatranetexilat, bør patienterne instrueres i straks at kontakte deres behandlende læge for at blive omstillet til alternative behandlingsmuligheder for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli i forbindelse med atrieflimren eller for DVT/LE.

*Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling med dabigatranetexilat*

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

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

Yderligere krav hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion og hos patienter over 75 år:

* + - Under behandling med dabigatranetexilat bør nyrefunktionen vurderes mindst en gang årligt eller oftere, hvis der opstår kliniske situationer med mistanke om, at der kan indtræde et fald eller en forringelse i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller ved samtidig behandling med visse lægemidler).

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

*Behandlingsvarighed*

Behandlingsvarigheden af dabigatranetexilat for indikationerne SPAF, DVT og LE vises i tabel 3.

## Tabel 3: Behandlingsvarighed for SPAF og DVT/LE

|  |  |
| --- | --- |
| **Indikation** | **Behandlingsvarighed** |
| SPAF | Behandlingen skal fortsættes på lang sigt. |
| DVT/LE | Behandlingsvarigheden skal individualiseres efter nøje vurdering af behandlingsfordele i forhold til risikoen for blødninger (se pkt. 4.4).Ved korte behandlingsforløb (mindst 3 måneder) baseres det på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig operation, traume, immobilisering) og ved længerevarende behandlingsforløb mod permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE. |

*Glemt dosis*

En glemt dosis dabigatranetexilat kan tages op til 6 timer før næste planlagte doseringstidspunkt. Fra 6 timer før næste planlagte dosis skal den glemte dosis ikke tages.

Der må ikke tages dobbeltdosis som erstatning for glemte, enkelte doser.

*Seponering af dabigatranetexilat*

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

*Behandlingsskift*

Fra behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulans:

Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatranetexilat til en parenteral antikoagulans (se pkt. 4.5).

Fra parenteral antikoagulans til dabigatranetexilat:

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

Fra dabigatranetexilat til vitamin-K-antagonist (VKA):

Starttidspunkt for VKA bør justeres baseret på CrCL:

* CrCL ≥ 50 ml/min, VKA bør startes 3 dage før ophør med dabigatranetexilat
* CrCL ≥ 30-< 50 ml/min, VKA bør startes 2 dage før ophør med dabigatranetexilat

Måling af den internationale normaliserende ratio (INR) vil bedre afspejle VKAs effekt mindst 2 dage efter, dabigatranetexilat er blevet seponeret, idet dabigatranetexilat kan påvirke INR. Indtil da bør INR-værdier tolkes med forsigtighed.

Fra vitamin-K-antagonist (VKA) til dabigatranetexilat:

Behandling med VKA stoppes. Dabigatranetexilat-behandling startes når INR er < 2,0.

*Kardiovertering (SPAF)*

Patienter kan forblive på dabigatranetexilat i forbindelse med kardiovertering.

*Kateterablation for atrieflimren (SPAF)*

Der foreligger ingen data for behandling med dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt.

*Perkutan koronar intervention (PCI) med stenting (SPAF)*

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

*Særlige populationer*

*Ældre*

For dosismodifikationer hos denne population, se tabel 2 ovenfor.

*Patienter med risiko for blødning*

Patienter med øget blødningsrisiko (se pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2) bør klinisk nøje overvåges (for tegn på blødning eller anæmi). Dosisjustering bør besluttes efter vurdering af de potentielle fordele og risici for den enkelte patient (se tabel 2 ovenfor). En koagulationstest (se pkt. 4.4) kan hjælpe til at identificere patienter med øget blødningsrisiko som følge af for høj dabigatraneksponering. Når for høj dabigatraneksponering er identificeret hos patienter med høj risiko for blødning, anbefales en reduceret dosis på 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt. Ved klinisk relevant blødning, skal behandlingen afbrydes.

For patienter med gastritis, øsofagitis, eller gastroøsofageal refluks kan en dosisreduktion overvejes, grundet forhøjet risiko for alvorlig gastrointestinal blødning (se tabel 2 ovenfor og pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

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

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCL 50-≤ 80 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min) er den anbefalede dosis af dabigatranetexilat også 300 mg som 1 kapsel a 150 mg 2 gange dagligt. Til patienter med høj blødningsrisiko bør dosisreduktion af dabigatranetexilat til 220 mg som 1 kapsel a 110 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2) overvejes. Tæt klinisk overvågning anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion.

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

Ingen dosisreduktion er nødvendig ved samtidig behandling med amiodaron eller kinidin (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Der anbefales en dosisreduktion til patienter, der samtidig får verapamil (se tabel 2 ovenfor og pkt. 4.4 og 4.5). I denne situation bør dabigatranetexilat og verapamil tages på samme tid.

*Vægt*

Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 5.2), men for patienter med en kropsvægt < 50 kg anbefales tæt klinisk overvågning (se pkt. 4.4).

*Køn*

Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende dabigatranetexilat hos den pædiatriske population til indikationen forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli ved NVAF.

***Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter***

Behandlingen af VTE hos pædiatriske patienter skal påbegyndes efter forudgående parenteral antikoagulansbehandling i mindst 5 dage. Til forebyggelse af recidiverende VTE skal behandlingen påbegyndes efter tidligere behandling.

**Dabigatranetexilat kapsler skal tages to gange dagligt**, én dosis om morgenen og én dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Intervallet mellem doseringer skal være så tæt på 12 timer som muligt.

Den anbefalede dosis af dabigatranetexilat kapsler er baseret på patientens vægt og alder som vist i tabel 4. Dosen skal justeres i henhold til vægt og alder efterhånden som behandlingen skrider frem.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for vægt- og alderskombinationer, der ikke er anført i doseringstabellen.

## Tabel 4: Enkeltdosis og samlet daglig dosis dabigatranetexilat i milligram (mg) efter patientens vægt i kilo (kg) og alder i år

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vægt-/alderskombinationer** | **Enkeltdosis i mg** | **Samlet daglig dosis i mg** |
| **Vægt 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, der kræver kombinationer af flere end én kapsel:

300 mg: to 150 mg kapsler eller fire 75 mg kapsler

260 mg: én 110 mg plus én 150 mg kapsel eller én 110 mg plus to 75 mg kapsler

220 mg: to 110 mg kapsler

185 mg: én 75 mg plus én 110 mg kapsel

150 mg: én 150 mg kapsel eller to 75 mg kapsler

*Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling*

Før påbegyndelse af behandlingen bør den estimerede glomerulære filtrationshastighed (eGFR) estimeres vha. Schwartz’ formel (metode anvendt til vurdering af kreatinin, som skal kontrolleres af det lokale laboratorium).

Behandling med dabigatranetexilat er kontraindiceret hos pædiatriske patienter med eGFR <50 ml/min/1,73m2 (se pkt. 4.3).

Patienter med eGFR > 50 ml/min/1,73 m2 bør behandles med dosen i henhold til tabel 4.

Under behandlingen bør nyrefunktionen vurderes i visse kliniske situationer, hvis der er formodning om, at der kunne indtræde et fald eller en forringelse i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller ved samtidig behandling med visse lægemidler, osv.).

*Behandlingsvarighed*

Behandlingsvarigheden skal individualiseres baseret på benefit/risk-vurderingen.

*Glemt dosis*

En glemt dosis dabigatranetexilat kan tages op til 6 timer før næste planlagte doseringstidspunkt. Fra 6 timer før næste planlagte dosis skal den glemte dosis ikke tages.

Der må aldrig tages en dobbeltdosis som erstatning for glemte, enkelte doser.

*Seponering af dabigatranetexilat*

Behandlingen med dabigatranetexilat må ikke seponeres uden medicinsk rådgivning. Patienterne eller deres omsorgspersoner skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis patienten udvikler gastrointestinale symptomer, såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

*Behandlingsskift*

Fra behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulans:

Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatranetexilat til en parenteral antikoagulans (se pkt. 4.5).

Fra parenteral antikoagulans til dabigatranetexilat:

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

Fra dabigatranetexilat til vitamin-K-antagonist (VKA):

Patienter skal startes på VKA 3 dage før seponering af dabigatranetexilat.

Da dabigatranetexilat kan påvirke INR, vil den internationale normaliserende ratio (INR) først efter mindst 2 dage efter seponering af dabigatranetexilat bedre afspejle VKAs effekt. Indtil da bør INR- værdier tolkes med forsigtighed.

VKA til dabigatranetexilat:

Behandling med VKA bør stoppes. Dabigatranetexilat kan administreres når INR er < 2,0.

Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse.

Kapslerne kan tages sammen med eller uden mad. Kapslerne skal sluges hele med et glas vand for at lette passagen til mavesækken.

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

For pædiatriske patienter under 8 år eller ældre patienter som har svært ved at synke eller ikke ved hvordan de skal synke, er andre alderssvarende dosisformer til behandling tilgængelig på markedet.

**4.3 Kontraindikationer**

* + - Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
		- Svært nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min) hos voksne patienter
		- eGFR < 50 ml/min/1,73 m2 hos pædiatriske patienter
		- Aktiv klinisk signifikant blødning
		- Læsion eller tilstand, der betragtes som en betydende risikofaktor for en alvorlig blødning. Dette kan inkludere aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmarvsskade, nylig hjerne-, rygmarvs- eller øjenoperation, nylig intrakraniel blødning, øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse malformationer, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter
		- Samtidig behandling med en anden antikoagulans, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylær heparin (enoxaparin, dalteparin osv.), heparinderivater (fondaparinux osv.), oral antikoagulans (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.) undtagen under specifikke omstændigheder. Disse er ved skift af antikoagulansbehandling (se pkt. 4.2), når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt venekateter eller arteriekateter, eller når UFH gives under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.5)
		- Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at påvirke overlevelsen
		- Samtidig behandling med de følgende potente P-gp-inhibitorer: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron eller fastdosiskombinationen glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
		- Kunstige hjerteklapper, der kræver behandling med antikoagulans (se pkt. 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Risiko for blødning

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

For voksne patienter med livstruende eller ukontrolleret blødning, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke dabigatrans antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot idarucizumab tilgængelig. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran. Hos voksne patienter er frisk fuldblod eller frisk frossen plasma, koagulationsfaktor- koncentrater (aktiveret eller ikke-aktiveret), rekombinant-faktor VIIa eller trombocytkoncentrater andre muligheder (se også pkt. 4.9).

I kliniske studier var dabigatranetexilat forbundet med en højere frekvens af alvorlig gastrointestinal blødning. En øget risiko blev observeret hos ældre (≥ 75 år) for dosisprogrammet med 150 mg to gange dagligt. Yderligere risikofaktorer (se også tabel 5) omfatter samtidig medicinering med trombocytaggregationshæmmere, såsom clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), samt tilstedeværelsen af øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks.

*Risikofaktorer*

I tabel 5 er anført faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

## Tabel 5: Faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

|  |  |
| --- | --- |
|  | Risikofaktor |
| Farmakodynamiske og kinetiske faktorer | Alder ≥75 år |
| Faktorer, der øger dabigatran-plasmaniveauet | Betydende:* Moderat nedsat nyrefunktion hos voksne patienter (30-50 ml/min CrCL)
* Potente P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.3 og 4.5)
* Samtidig administration af svage til moderate P-gp-inhibitorer (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og ticagrelor, se pkt. 4.5)

Mindre betydende:* Lav legemsvægt (< 50 kg) hos voksne patienter
 |
| Farmakodynamiske interaktioner (se pkt. 4.5) | * ASA og andre trombocytaggregationshæmmere, såsom clopidogrel
* NSAID
* SSRI eller SNRI
* Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen
 |
| Sygdomme / procedurer med særlig blødningsrisiko | * Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser
* Trombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekter
* Nylig biopsi, større traume
* Bakteriel endokarditis
* Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks
 |

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

Samtidig anvendelse af dabigatranetexilat med P-gp-hæmmere er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter, men kan øge risikoen for blødning (se pkt. 4.5).

*Forsigtighedsregler og behandling af blødningsrisiko*

For behandling af blødningskomplikationer, se også pkt. 4.9.

*Benefit-risk-vurdering*

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

Der er begrænsede kliniske data tilgængelige for pædiatriske patienter med risikofaktorer, herunder patienter med aktiv meningitis, encefalitis og intrakraniel absces (se pkt. 5.1). Dabigatranetexilat bør kun gives til disse patienter, hvis de forventede fordele opvejer risikoen for blødning.

*Tæt klinisk overvågning*

Nøje observation af tegn på blødning eller anæmi anbefales i hele behandlingsperioden, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel 5 ovenfor). Der skal udvises særlig forsigtighed, når dabigatranetexilat administreres sammen med verapamil, amiodaron, kinidin eller clarithromycin (P-gp-inhibitorer), og især, hvis der forekommer blødning, specielt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5).

Nøje observation af tegn på blødning anbefales hos patienter, der samtidigt behandles med NSAID (se pkt. 4.5).

*Seponering af dabigatranetexilat*

Patienter, som udvikler akut nyresvigt, skal stoppe behandlingen med dabigatranetexilat (se også pkt. 4.3).

I tilfælde af alvorlig blødning skal behandlingen seponeres, og årsagen til blødningen undersøges. Anvendelsen af den specifikke antidot (idarucizumab) kan overvejes til voksne patienter.

Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

*Brug af protonpumpehæmmere*

Administrationen af en protonpumpehæmmer (PPI) kan overvejes, for at forhindre gastrointestinal blødning. Ved behandling af pædiatriske patienter skal anbefalingerne i produktinformationen for protonpumpehæmmere følges.

*Koagulationsparametre i laboratoriet*

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

Fortyndet trombintid (dTT), ecarin-koagulationstid (ECT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) kan give nyttig information, men resultaterne skal tolkes med forsigtighed, på grund af variabilitet fra test til test (se pkt. 5.1).

Den internationale normaliserede ratio (INR) er upålidelig hos patienter i behandling med dabigatranetexilat, og der er rapporteret falsk positive INR-stigninger. Derfor bør der ikke foretages INR-måling.

I tabel 6 er anført koagulationstest-grænseværdier ved *trough* (dal-værdi) for voksne patienter, der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko. De respektive grænseværdier for pædiatriske patienter kendes ikke (se pkt. 5.1).

## Tabel 6: Koagulationstest-grænseværdier ved *trough* (dal-værdi) for voksne patienter, der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko.

|  |  |
| --- | --- |
| Test (*trough*-værdi) | Indikation |
|  | Primær forebyggelse afVTE ved ortopædkirurgi | SPAF og DVT/LE |
| dTT [ng/ml] | > 67 | > 200 |
| ECT [x gange øvre normalgrænse] | Ingen data | > 3 |
| aPTT [x gange øvre normalgrænse] | > 1,3 | > 2 |
| INR | Bør ikke udføres | Bør ikke udføres |

Behandling af akut iskæmisk apopleksi med fibrinolytika

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

Kirurgi og indgreb

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

Patienter kan forblive på dabigatranetexilat i forbindelse med kardiovertering. Der foreligger ingen data for behandling med dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt hos patienter, der gennemgår kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.2).

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

*Akutte operationer eller akutte procedurer*

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Når det er nødvendigt hurtigt at modvirke den antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab) mod dabigatran tilgængelig for voksne patienter. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt.

Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

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

*Subakutte operationer/indgreb*

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Hvis muligt, bør operation/indgreb udsættes i mindst 12 timer efter sidste dosis. Hvis operation ikke kan udsættes, kan der være en øget risiko for blødning. Blødningsrisikoen skal opvejes mod behovet for akut intervention.

*Elektiv kirurgi*

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

Tabel 7 opsummerer seponeringsreglerne før invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter.

## Tabel 7: Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter

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

Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for pædiatriske patienter er opsummeret i tabel 8.

**Tabel 8: Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for pædiatriske patienter**

|  |  |
| --- | --- |
| Nyrefunktion(eGFR i ml/min/1,73 m2) | Stop dabigatran før elektiv kirurgi |
| >80 | 24 timer før |
| 50 – 80 | 2 dage før |
| <50 | Disse patienter er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.3). |

*Spinal anæstesi/epidural anæstesi/lumbalpunktur*

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

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

*Post-operativ fase*

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

Patienter med risiko for blødning eller patienter med risiko for overeksponering, især patienter med nedsat nyrefunktion (se også tabel 5), bør behandles med forsigtighed (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

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

Hoftefraktur-kirurgi

Der findes ingen data vedrørende brugen af dabigatranetexilat til patienter, der har gennemgået operation for hoftefraktur. Behandling med Dabigatran etexilate "Zentiva" frarådes derfor.

Nedsat leverfunktion

Patienter med forhøjede levertal > 2 gange øvre normalgrænse (ULN), var udelukket fra de primære studier. Der er således ingen tilgængelige erfaringer med behandling til denne subpopulation af patienter, hvorfor dabigatranetexilat ikke kan anbefales til denne population. Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at have indvirkning på overlevelsen, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Interaktion med P-gp-induktorer

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

Myokardieinfarkt (MI)

I fase III-studiet RE-LY (SPAF, se pkt. 5.1) var risikoen for MI overordnet 0,82; 0,81 og 0,64 % pr. år for henholdsvis dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt, dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt og warfarin, en stigning i relativ risiko for dabigatran på 29 % og 27 % i forhold til warfarin. Uanset behandling blev den højeste absolutte risiko for myokardieinfarkt set i de følgende undergrupper og med en sammenlignelig relativ risiko: Patienter med tidligere myokardieinfarkt, patienter ≥ 65 år med enten diabetes eller koronararteriesygdom, patienter med venstre ventrikel uddrivningsfraktion < 40 % og patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter i samtidig behandling med ASA plus clopidogrel eller clopidogrel alene blev desuden set en højere risiko for myokardieinfarkt.

I de 3 aktivt-kontrollerede DVT/LE fase III-studier blev der rapporteret en højere frekvens af MI hos patienter, der fik dabigatranetexilat, end hos dem, der fik warfarin; i de to korterevarende studier RE- COVER and RE-COVER II henholdsvis 0,4 % vs. 0,2 % og i det længerevarende RE-MEDY-studie 0,8 % vs. 0,1 %. Stigningen var statistisk signifikant i sidstnævnte studie (p = 0,022).

I RE-SONATE-studiet, som sammenlignede dabigatranetexilat med placebo, var frekvensen af MI 0,1 % for patienter i dabigatranetexilat-armen og 0,2 % for patienter i placebo-armen.

Patienter med aktiv kræft (DVT/LE, pædiatrisk VTE)

Virkning og sikkerhed er ikke klarlagt for DVT/LE-patienter med aktiv kræft. Der er begrænsede data for virkning og sikkerhed for pædiatriske patienter med aktiv kræft.

Pædiatrisk population

For nogle meget specifikke pædiatriske patienter, f.eks. patienter med sygdom i tyndtarmen, hvor absorptionen kan være påvirket, skal det overvejes at anvende et antikoagulerende middel, der administreres parenteralt.

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

Transporter-interaktioner

Dabigatranetexilat er et substrat for efflukstransporteren P-gp. Samtidig administration af P-gp- inhibitorer (se tabel 9) forventes at resultere i en øget dabigatran plasmakoncentration.

Hvis ikke andet er udtrykkeligt beskrevet, er tæt klinisk overvågning (nøje observation for tegn på blødning eller anæmi) nødvendig, når dabigatran gives samtidig med stærke P-gp-inhibitorer.

Dosisreduktioner kan være nødvendige i kombination med nogle P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

## Tabel 9: Transporter-interaktioner

|  |
| --- |
| *P-gp-inhibitorer* |
| *Samtidig anvendelse kontraindiceret (se pkt. 4.3)* |
| Ketoconazol | Efter en enkelt oral ketoconazoldosis på 400 mg steg AUC0-∞ og Cmax for dabigatran med henholdsvis 2,38 og 2,35 gange, og efter gentagne orale doserpå 400 mg ketoconazol dagligt med henholdsvis 2,53 og 2,49 gange. |
| Dronedaron | Ved samtidig behandling med dabigatranetexilat og dronedaron steg AUC0-∞ og Cmax for dabigatran henholdsvis ca. 2,4 og 2,3 gange efter gentagen dosering med 400 mg dronedaron to gange dagligt, og ca. 2,1 og 1,9 gange efter enenkelt dosis på 400 mg. |
| Itraconazol,ciclosporin | Baseret på *in vitro*-resultater kan der forventes en virkning, som svarer tilketoconazols. |
| Glecaprevir / pibrentasvir | Samtidig anvendelse af dabigatranetexilat og fastdosiskombinationen afP-gp-hæmmerne glecaprevir/pibrentasvir har vist sig at øge eksponeringen af dabigatran, og kan øge blødningsrisikoen. |
| *Samtidig anvendelse ikke anbefalet* |
| Tacrolimus | *In vitro* viser tacrolimus en hæmmende effekt på P-gp, som svarer til effekten af itraconazol og ciclosporin. Samtidig behandling med dabigatranetexilat og tacrolimus er ikke undersøgt klinisk. Dog antyder begrænsede kliniske data med et andet P-gp-substrat (everolimus), at tacrolimus hæmmer P-gp i mindregrad end potente P-gp-inhibitorer. |
| *Forsigtighedsregler ved samtidig anvendelse (se pkt. 4.2 og 4.4)* |
| Verapamil | Cmax og AUC af dabigatran øgedes ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat (150 mg) og oral verapamil, men omfanget af denne ændring afhænger af administrationstidspunktet og verapamil formuleringen (se pkt. 4.2 og 4.4).Den største stigning i dabigatraneksponering sås ved første dosis af en verapamilformulering med umiddelbar frigivelse af det aktive stof, givet en time før dabigatranetexilat-indtagelse (stigning i Cmax med omkring 2,8 gange og i AUC med omkring 2,5 gange). Effekten blev progressivt mindsket ved administration af en verapamilformulering med forlænget frigivelse (stigning i Cmax med omkring 1,9 gange og i AUC med omkring 1,7 gange) eller administration af flere doser verapamil (stigning i Cmax med omkring1,6 gange og i AUC med omkring 1,5 gange). |
|  | Ved indtagelse af verapamil 2 timer efter indtagelse af dabigatranetexilat, blev der ikke observeret nogen betydningsfuld interaktion (stigning i Cmax medomkring 1,1 gang og i AUC med omkring 1,2 gange). Dette kan forklares ved, at absorptionen af dabigatran sker inden for 2 timer. |
| Amiodaron | Ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat og 600 mg amiodaron som enkeltdosis, forblev absorptionsgraden og absorptionshastigheden af amiodaron og dets aktive metabolit DEA praktisk taget uændret. AUC og Cmax for dabigatran var øget med hhv. ca. 1,6 gange og 1,5 gange. I lyset af den lange halveringstid for amiodaron kan en interaktion forekomme i flere ugerefter ophør med amiodaron (se pkt. 4.2 og 4.4). |
| Kinidin | Dabigatranetexilat blev givet 2 gange dagligt i 3 konsekutive dage, på dag 3 enten alene eller samtidig med kinidin, som blev doseret med 200 mg hver anden time op til i alt 1.000 mg. Ved samtidig administration steg AUCτ,ss ogCmax,ss for dabigatran i gennemsnit med henholdsvis 1,53 gange og 1,56 gange (se pkt. 4.2 og 4.4). |
| Clarithromycin | Hos raske frivillige, blev der observeret en stigning i AUC med omkring1,19 gange og i Cmax med omkring 1,15 gange, når clarithromycin (500 mg 2 gange dagligt) blev givet sammen med dabigatranetexilat. |
| Ticagrelor | Administration af en enkelt dosis af 75 mg dabigatranetexilat og en initialdosis af ticagrelor på 180 mg førte til en stigning i AUC og Cmax for dabigatran på hhv. 1,73 og 1,95 gange. Efter multiple doser af 90 mg ticagrelor 2 gange dagligt blev eksponeringen for dabigatran øget 1,56 og 1,46 gange for hhv. Cmax og AUC.Ved samtidig administration af en initialdosis på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatranetexilat (i *steady state*) steg AUCτ,ss og Cmax,ss for dabigatran henholdsvis 1,49 gange og 1,65 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Når en initialdosis på 180 mg ticagrelor blev givet 2 timer efter 110 mg dabigatranetexilat (i *steady state*), blev forøgelsen af dabigatran-AUCτ,ss og - Cmax,ss reduceret henholdsvis 1,27 gange og 1,23 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Denne forskudte indtagelse anbefales ved opstart af ticagrelor med en initialdosis på 180 mg.Ved samtidig behandling med 90 mg ticagrelor to gange dagligt (vedligeholdelsesdosis) og 110 mg dabigatranetexilat steg den justerededabigatran-AUCτ,ss og -Cmax,ss, henholdsvis 1,26 gange og 1,29 gange sammenlignet med dabigatranetexilat givet alene. |
| Posaconazol | Også posaconazol hæmmer i nogen grad P-gp, men det er ikke undersøgt klinisk. Ved samtidig administration af dabigatranetexilat og posaconazol bør der udvises forsigtighed. |
| *P-gp-induktorer* |
| *Samtidig anvendelse bør undgås.* |
| F.eks. rifampicin, perikon (Hypericum perforatum), carbamazepin eller phenytoin) | Samtidig indtagelse forventes at resultere i nedsatte dabigatran- koncentrationer.Ved præmedicinering med induktoren rifampicin i en dosis på 600 mg én gang dagligt i 7 dage sås et fald i total peak og i total eksponering af dabigatran på henholdsvis 65,5 % og 67 %. Efter seponering af rifampicin aftog induktorvirkningen resulterende i en dabigatraneksponering tæt påreferenceværdien på 7. dagen. Efter yderligere 7 dage sås ingen øget biotilgængelighed. |
| *Proteaseinhibitorer, såsom ritonavir* |
| *Samtidig anvendelse ikke anbefalet* |
| F.eks. ritonavir og dets kombinationer med andreproteaseinhibitorer | Disse påvirker P-gp (enten som inhibitor eller som induktor). De er ikke blevet undersøgt, og samtidig behandling med dabigatranetexilat kan derfor ikke anbefales. |
| *P-gp-substrat* |
| Digoxin | I et studie med 24 raske personer, hvor dabigatranetexilat blev givet samtidigtmed digoxin, så man ingen ændringer i eksponeringen af digoxin og ingen klinisk relevante ændringer i eksponeringen af dabigatran. |

Antikoagulantia og trombocytfunktionshæmmere

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

Fra data indsamlet i fase III-studiet RE-LY (se pkt. 5.1) blev det observeret, at administration sammen med andre orale eller parenterale antikoagulantia øger hyppigheden af alvorlige blødninger med ca. 2,5 gange for både dabigatran og warfarin, hovedsageligt i forbindelse med skift fra en antikoagulans til en anden (se pkt. 4.3). Desuden ca. fordobler samtidig administration af trombocythæmmerne ASA eller clopidogrel risikoen for en alvorlig blødning for både dabigatranetexilat og warfarin (se pkt. 4.4).

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

**Tabel 10: Interaktioner med antikoagulantia og trombocytfunktionshæmmere**

|  |  |
| --- | --- |
| NSAID | Korttidsbehandling med NSAID-præparater har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når de administreres samtidigt med dabigatranetexilat.Langtidsbehandling med NSAID i RE-LY-studiet viste en øget blødningsrisiko på ca. 50 % for både dabigatranetexilat og warfarin. |
| Clopidogrel | Hos unge, raske mænd medførte samtidig administration af dabigatranetexilat og clopidogrel ikke yderligere forlængelse af kapillær blødningstid i forhold til clopidogrel monoterapi. Hertil kommer, at dabigatran AUCτ,ss og Cmax,ss og koagulationsparametrerne for dabigatrans virkning eller hæmningen af trombocytaggregationen som målestok for clopidogrels virkning, forblev stort set uændret når kombinationsbehandling blev sammenlignet med de respektive monoterapier. Ved en initialdosis på 300 mg eller 600 mg clopidogrel steg dabigatranAUCτ,ss og Cmax,ss med omkring 30-40 % (se pkt. 4.4). |
| ASA | Samtidig indtagelse af ASA og 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt kan øge blødningsrisikoen fra 12 % til 18 % henholdsvis 24 % med 81 mg henholdsvis325 mg ASA (se pkt. 4.4). |
| LMWH | Samtidig anvendelse af LMWH (såsom enoxaparin) og dabigatranetexilat er ikke specifikt blevet undersøgt. Efter skift fra 3-dages behandling med 40 mg enoxaparins.c. én gang dagligt 24 timer efter den sidste dosis af enoxaparin, var eksponeringen for dabigatran lidt lavere end efter administration af kun dabigatranetexilat (enkelt dosis på 220 mg). Efter forudgående behandling med dabigatranetexilat sammen med enoxaparin sås en højere anti-FXa/FIIa aktivitet i forhold til behandling med dabigatranetexilat alene. Dette anses for en *carry-over*-effekt af enoxaparinbehandlingen, og betragtes ikke som klinisk relevant. Der var ikke andredabigatranrelaterede antikoagulationstests, der var ændret væsentligt ved forbehandling med enoxaparin. |

Andre interaktioner

**Tabel 11: Andre interaktioner**

|  |
| --- |
| *Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI) eller selektive serotonin-noradrenalin- genoptagelseshæmmere (SNRI)* |
| SSRI, SNRI | SSRI og SNRI øgede risikoen for blødning i alle behandlingsarmene i RE-LY. |
| *Stoffer, der påvirker gastrisk pH* |
| Pantoprazol | Ved samtidig indtagelse af Dabigatran etexilate "Zentiva" og pantoprazol så man et fald i dabigatran- AUC på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehæmmere (PPI) blev givet sammen med Dabigatran etexilate "Zentiva" i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling syntes ikke atreducere virkningen af Dabigatran etexilate "Zentiva". |
| Ranitidin | Samtidig indtagelse af ranitidin og dabigatranetexilat havde ingen klinisk relevantvirkning på omfanget af dabigatran-absorptionen. |

Interaktioner knyttet til dabigatranetexilats og dabigatrans metaboliske profil

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

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder

Fertile kvinder bør undgå at blive gravide, mens de er i behandling med Dabigatran etexilate "Zentiva".

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Dabigatran etexilate "Zentiva" til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

Dabigatran etexilate "Zentiva" bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er på tvingende indikation.

Amning

Der er ingen kliniske data for effekten af dabigatran på nyfødte, der ammes. Amning skal ophøre under behandling med Dabigatran etexilate "Zentiva".

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for mennesker.

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

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Dabigatranetexilat er samlet blevet evalueret i kliniske studier hos ca. 64.000 patienter, hvoraf ca. 35.000 patienter blev behandlet med dabigatranetexilat.

Af patienterne behandlet efter elektiv hofte-eller knæoperationer (kortvarig behandling i op til 42 dage) oplevede ca 9 % bivirkninger, af patienter med atrieflimren behandlet for at forebygge apopleksi og systemisk emboli (langvarig behandling i op til 3 år) oplevede 22 % bivirkninger, og 14 % af patienter behandlet for DVT/LE samt 15 % af patienter i forebyggende behandling for DVT/LE oplevede bivirkninger.

De mest almindeligt rapporterede hændelser er blødninger, der forekommer hos cirka 14 % af patienterne behandlet kortvarigt efter elektiv hofte-eller knæalloplastik, hos 16,6 % af patienterne med atrieflimren behandlet langvarigt for at forebygge apopleksi og systemisk emboli og hos 14,4 % af de voksne patienter behandlet for DVT/LE. Derudover forekom blødning hos 19,4 % af patienterne i DVT/LE-forebyggelsesstudiet RE-MEDY (voksne patienter) og hos 10,5 % af patienterne i DVT/LE- forebyggelsesstudiet RE-SONATE (voksne patienter).

Eftersom patientpopulationerne behandlet for de 3 indikationer ikke er sammenlignelige, og blødningerne er fordelt over flere organklasser (SOC), er en kortfattet beskrivelse af alvorlige og alle blødninger, opdelt efter indikation, angivet i tabel 13-17 nedenfor.

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

Tabeloversigt over bivirkninger

Tabel 12 viser bivirkninger registreret fra studier og fra data efter markedsføring for indikationerne primær forebyggelse af VTE efter hofte-eller knæalloplastik, forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren, behandling af DVT/LE og forebyggelse af DVT/LE. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse (SOC) og hyppighed i henhold til følgende klassifikation: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til, < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til, < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til, < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

## Tabel 12: Bivirkninger

|  |  |
| --- | --- |
|  | Hyppighed |
| Systemorganklasse/ foretrukken term | Primær forebyggelse af VTE efter hofte-eller knæalloplastik | Forebyggelse af apopleksi og systemisk embolihos patienter med atrieflimren | DVT/LE-behandling og forebyggelse af recidiver |
| Blod og lymfesystem |  |
| Anæmi | Ikke almindelig | Almindelig | Ikkealmindelig |
| Nedsat hæmoglobin | Almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| Trombocytopeni | Sjælden | Ikke almindelig | Sjælden |
| Nedsat hæmatokrit | Ikke almindelig | Sjælden | Ikke kendt |
| Neutropeni | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Agranulocytose | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Immunsystemet |  |
| Lægemiddeloverfølsomhed | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Udslæt | Sjælden | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Pruritus | Sjælden | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Anafylaktisk reaktion | Sjælden | Sjælden | Sjælden |
| Angioødem | Sjælden | Sjælden | Sjælden |
| Urticaria | Sjælden | Sjælden | Sjælden |
| Bronkospasme | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Nervesystemet |  |
| Intrakraniel blødning | Sjælden | Ikke almindelig | Sjælden |
| Vaskulære sygdomme |  |
| Hæmatom | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Blødning | Sjælden | Ikke almindelig | Ikkealmindelig |
| Sårblødning | Ikke almindelig | - |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |
| Næseblod | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Hæmoptyse | Sjælden | Ikke almindelig | Ikkealmindelig |
| Mave-tarm-kanalen |  |
| Gastrointestinal blødning | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Abdominalsmerter | Sjælden | Almindelig | Ikke almindelig |
| Diarré | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Dyspepsi | Sjælden | Almindelig | Almindelig |
| Kvalme | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Rektal blødning | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Blødning fra hæmorider | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-sår, inklusiveøsofagealt ulcus | Sjælden | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Gastroøsofagitis | Sjælden | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Gastroøsofagealreflukssygdom | Sjælden | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Opkastning | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Dysfagi | Sjælden | Ikke almindelig | Sjælden |
| Lever og galdeveje |  |
| Unormal leverfunktion/unormal leverfunktionstest | Almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Forhøjet alaninaminotransferase | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Forhøjet aspartataminotransferase | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Forhøjede leverenzymer | Ikke almindelig | Sjælden | Ikke almindelig |
| Hyperbilirubinæmi | Ikke almindelig | Sjælden | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv |  |
| Blødning i huden | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Alopeci | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |
| Hæmartrose | Ikke almindelig | Sjælden | Ikkealmindelig |
| Nyrer og urinveje |  |
| Urogenital blødning,inklusive hæmaturi | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |
| Blødning ved injektionsstedet | Sjælden | Sjælden | Sjælden |
| Blødning omkring kateter | Sjælden | Sjælden | Sjælden |
| Blodigt sekret | Sjælden | - |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  |
| Traumatisk blødning | Ikke almindelig | Sjælden | Ikkealmindelig |
| Blødning fra incisionsstedet | Sjælden | Sjælden | Sjælden |
| Hæmatom efter procedure | Ikke almindelig | - | - |
| Blødning efter procedure | Ikke almindelig | - |  |
| Postoperativ anæmi | Sjælden | - | - |
| Sekretion efter procedure | Ikke almindelig | - | - |
| Sårsekret | Ikke almindelig | - | - |
| Kirurgiske og medicinske procedurer |  |
| Sårdrænage | Sjælden | - | - |
| Drænage efter procedure | Sjælden | - | - |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Blødningsreaktioner*

På grund af den farmakologiske virkningsmekanisme, kan anvendelsen af dabigatranetexilat være forbundet med en øget risiko for okkult eller åben blødning fra alle væv eller organer. Tegnene, symptomerne og sværhedsgraden (herunder dødeligt udfald) vil variere i forhold til placeringen og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien. I de kliniske studier blev mukosale blødninger (f.eks. gastrointestinale, urogenitale) hyppigere observeret under langvarig behandling med dabigatranetexilat, sammenlignet med VKA-behandling. I tillæg til tilstrækkelig klinisk overvågning, er det derfor nyttigt at teste hæmoglobin/hæmatokrit i laboratoriet, for at detektere okkult blødning.

Risikoen for blødninger kan være forhøjet hos visse patientgrupper, f.eks. patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og/eller i en samtidig behandling, der påvirker hæmostasen, eller med potente P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.4 Risiko for blødning). Blødningskomplikationer kan vise sig som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock.

Kendte blødningskomplikationer som kompartmentsyndrom og akut nyresvigt på grund af hypoperfusion og antikoagulant-relateret nefropati hos patienter med disponerende faktorer er blevet rapporteret for dabigatranetexilat. Derfor skal muligheden for en blødning overvejes, når tilstanden for alle antikoagulerede patienter evalueres. En specifik antidot for dabigatran, idarucizumab, er tilgængelig for voksne patienter i tilfælde af ukontrolleret blødning (se pkt. 4.9).

*Primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi*

Tabel 13 viser antallet (%) af patienter, der fik bivirkningen blødning, under den VTE-forebyggende behandling i de to pivotale kliniske studier. Opdeling i henhold til dosis.

## Tabel 13: Antallet (%) af patienter, der fik bivirkningen blødning.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Dabigatranetexilat150 mg én gang dagligt N (%) | Dabigatranetexilat220 mg én gang dagligt N (%) | EnoxaparinN (%) |
| Behandlede patienter | 1.866 (100,0) | 1.825 (100,0) | 1.848 (100,0) |
| Alvorlige blødninger | 24 (1,3) | 33 (1,8) | 27 (1,5) |
| Alle blødninger | 258 (13,8) | 251 (13,8) | 247 (13,4) |

*Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer*

Tabel 14 viser blødninger opdelt i alvorlige og alle blødninger i det pivotale studie, der undersøgte forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

## Tabel 14 Blødningsrelaterede hændelser fra et studie, der undersøgte forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Dabigatranetexilat 110 mg 2 gangedagligt | Dabigatranetexilat 150 mg 2 gangedagligt | Warfarin |
| Randomiserede patienter | 6.015 | 6.076 | 6.022 |
| Alvorlig blødning | 347 (2,92 %) | 409 (3,40 %) | 426 (3,61 %) |
| Intrakraniel blødning | 27 (0,23 %) | 39 (0,32 %) | 91 (0,77 %) |
| Gastrointestinal blødning | 134 (1,13 %) | 192 (1,60 %) | 128 (1,09 %) |
| Letal blødning | 26 (0,22 %) | 30 (0,25 %) | 42 (0,36 %) |
| Mindre blødning | 1.566 (13,16 %) | 1.787 (14,85 %) | 1.931 (16,37 %) |
| Alle blødninger | 1.759 (14,78 %) | 1.997 (16,60 %) | 2.169 (18,39 %) |

Patienter randomiseret til 110 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt eller 150 mg 2 gange dagligt, havde en signifikant lavere risiko for livstruende blødning og intrakraniel blødning i forhold til warfarin behandlede [p < 0,05]. For begge doser af dabigatranetexilat var der også en statistisk signifikant lavere forekomst af alle blødninger. Patienter randomiseret til 110 mg dabigatranetexilat

2 gange dagligt havde en signifikant lavere risiko for alvorlige blødninger sammenlignet med warfarin (*hazard* ratio 0,81 [p = 0,0027]). Patienter randomiseret til 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt havde en signifikant højere risiko for alvorlige gastrointestinale blødninger sammenlignet med warfarin (*hazard* ratio 1,48 [p = 0,0005]. Denne virkning sås primært hos patienter ≥ 75 år.

Den kliniske fordel ved dabigatran i forhold til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli og nedsat risiko for intrakraniel blødning sammenlignet med warfarin er bevaret på tværs af individuelle undergrupper, f.eks. nedsat nyrefunktion, alder og samtidig behandling med lægemidler såsom trombocythæmmere eller P-gp-inhibitorer. Mens visse patient delpopulationer har en øget risiko for alle alvorlige blødninger, ved behandling med antikoagulantia, er der for dabigatran en øget risiko for gastrointestinal blødning ved dabigatran, som typisk ses inden for de første 3-6 måneder af behandlingen med dabigatranetexilat.

*Behandling af DVT og LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE- behandling)*

Tabel 15 viser blødningstilfælde i de poolede data fra registreringsstudierne RE-COVER og RE- COVER II, der undersøgte behandling af DVT og LE. I de poolede studier var de primære

sikkerhedsendepunkter for alvorlig blødning, alvorlig eller klinisk relevant blødning og alle blødninger signifikant lavere end for warfarin ved et nominelt alfa-niveau på 5 %.

## Tabel 15: Blødningstilfælde i studierne RE-COVER og RE-COVER II, der undersøgte behandling af DVT og LE

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt | Warfarin | *Hazard* ratio *vs*. warfarin (95 %konfidensinterval) |
| Patienter inkluderet isikkerhedsanalysen | 2.456 | 2.462 |  |
| Alvorlig blødning | 24 (1,0 %) | 40 (1,6 %) | 0,60 (0,36; 0,99) |
| Intrakraniel blødning | 2 (0,1 %) | 4 (0,2 %) | 0,50 (0,09; 2,74) |
| Alvorlig gastrointestinalblødning | 10 (0,4 %) | 12 (0,5 %) | 0,83 (0,36; 1,93) |
| Livstruende blødning | 4 (0,2 %) | 6 (0,2 %) | 0,66 (0,19; 2,36) |
| Alvorlig blødning/kliniskrelevant blødning | 109 (4,4 %) | 189 (7,7 %) | 0,56 (0,45; 0,71) |
| Alle blødninger | 354 (14,4 %) | 503 (20,4 %) | 0,67 (0,59; 0,77) |
| Alle gastrointestinale blødninger | 70 (2,9 %) | 55 (2,2 %) | 1,27 (0,90; 1,82) |

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

Tabel 16 viser blødningstilfælde i registreringsstudiet RE-MEDY, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE. Forekomsten af visse blødningstilfælde (MBE/CRBE; enhver blødning) var signifikant lavere ved et nominelt alfa-niveau på 5 % hos patienter, som fik dabigatranetexilat, sammenlignet med patienter behandet med warfarin.

## Tabel 16: Blødningstilfælde i studiet RE-MEDY, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt | Warfarin | *Hazard* ratio *vs*. warfarin (95 %konfidensinterval) |
| Behandlede patienter | 1.430 | 1.426 |  |
| Alvorlig blødning | 13 (0,9 %) | 25 (1,8 %) | 0,54 (0,25; 1,16) |
| Intrakraniel blødning | 2 (0,1 %) | 4 (0,3 %) | Ikke mulig atberegne\* |
| Alvorliggastrointestinal blødning | 4 (0,3 %) | 8 (0,5 %) | Ikke mulig at beregne\* |
| Livstruende blødning | 1 (0,1 %) | 3 (0,2 %) | Ikke mulig atberegne\* |
| Alvorlig blødning/kliniskrelevant blødning | 80 (5,6 %) | 145 (10,2 %) | 0,55 (0,41;0,72) |
| Alle blødninger | 278 (19,4 %) | 373 (26,2 %) | 0,71 (0,61; 0,83) |
| Alle gastrointestinaleblødninger | 45 (3,1 %) | 32 (2,2 %) | 1,39 (0,87; 2,20) |

\*HR er ikke mulig at beregne, da der ikke forekom nogen hændelse i denne kohort/behandling

Tabel 17 viser blødningstilfælde i registreringsstudiet RE-SONATE, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE. Hyppigheden af MBE/CRBE og hyppigheden af enhver blødning var signifikant lavere ved et nominelt alfa-niveau på 5 % ved placebo, sammenlignet med dabigatranetexilat.

## Tabel 17: Blødningstilfælde i studiet RE-SONATE, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt | Placebo | *Hazard* ratio *vs.*placebo (95 %konfidensinterval) |
| Behandlede patienter | 684 | 659 |  |
| Alvorlig blødning | 2 (0,3 %) | 0 | Ikke mulig at beregne\* |
| Intrakraniel blødning | 0 | 0 | Ikke mulig atberegne\* |
| Alvorliggastrointestinal blødning | 2 (0,3 %) | 0 | Ikke mulig at beregne\* |
| Livstruende blødning | 0 | 0 | Ikke mulig atberegne\* |
| Alvorlig blødning/kliniskrelevant blødning | 36 (5,3 %) | 13 (2,0 %) | 2,69 (1,43; 5,07) |
| Alle blødninger | 72 (10,5 %) | 40 (6,1 %) | 1,77 (1,20; 2,61) |
| Alle gastrointestinaleblødninger | 5 (0,7 %) | 2 (0,3 %) | 2,38 (0,46; 12,27) |

\*HR er ikke mulig at beregne, da der ikke forekom nogen hændelse i nogen af behandlingerne.

*Agranulocytose og neutropeni*

Fra anvendelse efter godkendelse af dabigatranetexilat er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af agranulocytose og neutropeni. Da bivirkninger ved overvågning efter markedsføring indberettes fra en usikker populationsstørrelse, er det ikke muligt at bestemme hyppigheden på pålidelig vis.

Rapporteringshyppigheden blev estimeret til 7 hændelser pr. 1 million patientår for agranulocytose, og som 5 hændelser pr. 1 million patientår for neutropeni.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af dabigatranetexilat ved behandling af venøs VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter blev undersøgt i to fase-III studier (DIVERSITY og 1160.108). I alt er 328 pædiatriske patienter blevet behandlet med dabigatranetexilat. Patienterne fik alders- og vægtjusterede doser af en aldersrelevant formulering af dabigatranetexilat.

Samlet set forventes sikkerhedsprofilen hos børn at være den samme som hos voksne.

I alt oplevede 26 % af de pædiatriske patienter, der blev behandlet med dabigatranetexilat for VTE og som forebyggelse mod recidiverende VTE, bivirkninger.

*Tabeloversigt over bivirkninger*

Tabel 18 viser bivirkningerne, der blev identificeret fra studier med behandlingen af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse (SOC) og hyppighed i henhold til følgende klassifikation: Meget almindelig

(≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til, < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til, < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til, < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

## Tabel 18: Bivirkninger

|  |  |
| --- | --- |
|  | Hyppighed |
| Systemorganklasse/ foretrukken term | Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverendeVTE hos pædiatriske patienter |
| Blod og lymfesystem |
| Anæmi | Almindelig |
| Nedsat hæmoglobin | Ikke almindelig |
| Trombocytopeni | Almindelig |
| Nedsat hæmatokrit | Ikke almindelig |
| Neutropeni | Ikke almindelig |
| Agranulocytose | Ikke kendt |
| Immunsystemet |
| Lægemiddeloverfølsomhed | Ikke almindelig |
| Udslæt | Almindelig |
| Pruritus | Ikke almindelig |
| Anafylaktisk reaktion | Ikke kendt |
| Angioødem | Ikke kendt |
| Urticaria | Almindelig |
| Bronkospasme | Ikke kendt |
| Nervesystemet |
| Intrakraniel blødning | Ikke almindelig |
| Vaskulære sygdomme |
| Hæmatom | Almindelig |
| Blødning | Ikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum |
| Næseblod | Almindelig |
| Hæmotyse | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen |
| Gastrointestinal blødning | Ikke almindelig |
| Abdominalsmerter | Ikke almindelig |
| Diarré | Almindelig |
| Dyspepsi | Almindelig |
| Kvalme | Almindelig |
| Rektal blødning | Ikke almindelig |
| Blødning fra hæmorider | Ikke kendt |
| Mave-tarm-sår, inklusive øsofagealtulcus | Ikke kendt |
| Gastroøsofagitis | Ikke almindelig |
| Gastroøsofageal reflukssygdom | Almindelig |
| Opkastning | Almindelig |
| Dysfagi | Ikke almindelig |
| Lever og galdeveje |
| Unormal leverfunktion/unormalleverfunktionstest | Ikke kendt |
| Forhøjet alaninaminotransferase | Ikke almindelig |
| Forhøjet aspartataminotransferase | Ikke almindelig |
| Forhøjede leverenzymer | Almindelig |
| Hyperbilirubinæmi | Ikke almindelig |
| Hud og subkutane væv |
| Blødning i huden | Ikke almindelig |
| Alopeci | Almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |
| Hæmartrose | Ikke kendt |
| Nyrer og urinveje |
| Urogenital blødning, inklusive hæmaturi | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |
| Blødning ved injektionsstedet | Ikke kendt |
| Blødning omkring kateter | Ikke kendt |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |
| Traumatisk blødning | Ikke almindelig |
| Blødning fra incisionsstedet | Ikke kendt |

*Blødningsreaktioner*

I de to fase III-studier omhandlende indikationen behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter oplevede i alt 7 patienter (2,1 %) en alvorlig blødning, 5 patienter (1,5 %) en klinisk relevant ikke-alvorlig blødning og 75 patienter (22,9 %) en mindre blødning. Hyppigheden af blødninger var generelt højere hos den ældste aldersgruppen (12 til <18 år: 28,6 %) end i de yngre aldersgrupper (fødsel til <2 år: 23,3 %; 2 til <12 år: 16,2 %). Alvorlig eller svær blødning, uafhængigt af placering, kan have invaliderende, livstruende eller dødelig udgang.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

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

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

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

Behandling af blødningskomplikationer

I tilfælde af blødningskomplikationer skal behandlingen med dabigatranetexilat seponeres og kilden til blødningen undersøges. Afhængigt af den kliniske tilstand bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og erstatning af blodtab, foretages efter den ordinerende læges skøn.

I tilfælde, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke dabigatrans antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab), som modvirker dabigatrans farmakodynamiske virkning, tilgængelig for voksne patienter. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

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

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Dabigatranetexilat er et lavmolekylært prodrug, som ikke udviser nogen farmakologisk aktivitet. Efter oral indtagelse absorberes dabigatranetexilat hurtigt og omdannes til dabigatran via esterasekatalyseret hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel, direkte trombinhæmmer, og er den i plasma primære aktive form af lægemidlet.

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

Farmakodynamisk virkning

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

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

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

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

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

Generelt kan det antages, at disse mål for antikoagulationsaktiviteten kan reflektere dabigatranniveauerne og være en hjælp til vurdering af blødningsrisikoen. Det vil sige, at en overskridelse af 90-percentilen for dabigatran-*trough*-niveauerne eller for en koagulationsanalyse - såsom aPTT målt ved *trough* (se grænseværdier for aPTT i pkt. 4.4, tabel 6) - anses for at være forbundet med en øget blødningsrisiko.

*Primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi*

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

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

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

* 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (20-28 timer efter den forrige dosis) (se pkt. 4.4 og 4.9) var 67 ng/ml
* 90-percentilen for aPTT ved *trough* (20-28 timer efter den forrige dosis) var 51 sekunder, hvilket er 1,3 gange den øvre normalgrænse.

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

*Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF)*

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

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

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

*Behandling af DVT og LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)*

Hos patienter i behandling for DTV og LE med 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt var den geometriske gennemsnits-*trough*-koncentration, målt i løbet af 10-16 timer efter dosering, i slutningen af dosisintervallet (dvs. 12 timer efter aftendosis på 150 mg dabigatran), 59,7 ng/ml med et interval på 38,6-94,5 ng/ml (25.-75. percentil). For behandling af DVT og LE med dabigatranetexilat 150 mg

2 gange dagligt gjaldt følgende:

* 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) var ca. 146 ng/ml,
* en ECT ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) forhøjet ca. 2,3 gange i forhold til *baseline*, svarer til 90-percentilen for den observerede ECT-forlængelse på 74 sekunder,
* 90-percentilen for aPTT ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) var 62 sekunder, hvilket er 1,8 gange længere end ved *baseline*.

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter i forebyggende behandling for recidiverende DVT og LE med 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Etnisk oprindelse*

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

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

I 2 store randomiserede, dobbeltblinde, dosisbekræftende studier med parallelgrupper, hvor patienterne gennemgik en større elektiv, ortopædkirurgisk operation (en med total knæalloplastik og en med total hoftealloplastik), blev de randomiseret til behandling med dabigatranetexilat eller enoxaparin. Dabigatranetexilat blev givet i en dosis på 75 mg eller 110 mg 1-4 timer efter afsluttet operation. Dette blev efterfulgt af 150 mg eller 220 mg én gang dagligt, forudsat at hæmostasen var sikret. Enoxaparin blev givet i en dosis på 40 mg dagen før operationen og dagligt derefter.

I RE-MODEL (knæalloplastik) var behandlingstiden 6-10 dage og i RE-NOVATE (hoftealloplastik) 28-35 dage. I alt blev 2.076 patienter (knæ) og 3.494 (hofte) behandlet.

Det primære endepunkt for begge studier var den samlede forekomst af VTE (inklusive LE, proksimal og distal DVT, hvad enten VTE var symptomatisk eller asymptomatisk (påvist ved rutine-flebografi)) samt alle dødsfald uanset årsag. Et sekundært endepunkt, som betragtes med større klinisk relevans, var kombinationen af alvorlig VTE (inklusive LE og proksimal DVT påvist ved rutine-flebografi, hvad enten VTE var symptomatisk eller asymptomatisk) og VTE-relateret død.

Resultaterne fra begge studier viste, at den antitrombotiske effekt af 220 mg og 150 mg dabigatranetexilat ved total VTE og død uanset årsag statistisk set var non-inferior i forhold til enoxaparin. Ved 150 mg dabigatran var punktestimatet for alvorlig VTE og VTE-relateret død en anelse ringere end for enoxaparin (tabel 19). Ved en dosis på 220 mg dabigatran var punktestimatet for alvorlige VTE og VTE-relateret død en anelse bedre end for enoxaparin (tabel 19).

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

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

I den undersøgte patientpopulation i RE-MODEL og RE-NOVATE (5.539 behandlede patienter) havde 51 % samtidig hypertension, 9 % samtidig diabetes, 9 % samtidig koronararterie-sygdom og 20 % havde samtidig dårlig venefunktion. Ingen af disse sygdomme havde indflydelse på dabigatrans effekt på forebyggelse af VTE eller blødningshyppigheder.

De data, der vedrører alvorlig VTE og VTE-relateret mortalitet er sammenlignelige mht det primære endepunkt for virkning. Dette fremgår af tabel 19.

De data, der vedrører endepunktet total VTE og mortalitet uanset årsag, fremgår af tabel 20. De data, der vedrører endepunktet alvorlige blødninger, fremgår af tabel 21.

**Tabel 19: Analyse af alvorlig VTE og VTE-relateret mortalitet i behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Studier | Dabigatranetexilat220 mg én gang dagligt | Dabigatranetexilat150 mg én gang dagligt | Enoxaparin40 mg |
| RE-NOVATE (hofte) |
| N | 909 | 888 | 917 |
| Forekomst (%) | 28 (3,1) | 38 (4,3) | 36 (3,9) |
| Risikoratio sammenlignetmed enoxaparin | 0,78 | 1,09 |  |
| 95 % konfidensinterval | 0,48; 1,27 | 0,70; 1,70 |  |
| RE-MODEL (knæ) |
| N | 506 | 527 | 511 |
| Forekomst (%) | 13 (2,6) | 20 (3,8) | 18 (3,5) |
| Risikoratio sammenlignetmed enoxaparin | 0,73 | 1,08 |  |
| 95 % konfidensinterval | 0,36; 1,47 | 0,58; 2,01 |  |

**Tabel 20: Analyse af total VTE og dødsfald uanset årsag under behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Studier | Dabigatranetexilat220 mg én gang dagligt | Dabigatranetexilat150 mg én gang dagligt | Enoxaparin 40 mg |
| RE-NOVATE (hofte) |
| N | 880 | 874 | 897 |
| Forekomst (%) | 53 (6,0) | 75 (8,6) | 60 (6,7) |
| Risikoratio sammenlignetmed enoxaparin | 0,9 | 1,28 |  |
| 95 % konfidensinterval | (0,63; 1,29) | (0,93; 1,78) |  |
| RE-MODEL (knæ) |
| N | 503 | 526 | 512 |
| Forekomst (%) | 183 (36,4) | 213 (40,5) | 193 (37,7) |
| Risikoratio sammenlignetmed enoxaparin | 0,97 | 1,07 |  |
| 95 % konfidensinterval | (0,82; 1,13) | (0,92; 1,25) |  |

**Tabel 21: Alvorlige blødningstilfælde set i henholdsvis RE-MODEL- og RE-NOVATE-studierne**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Studier | Dabigatranetexilat220 mg én gang dagligt | Dabigatranetexilat150 mg én gang dagligt | Enoxaparin40 mg |
| RE-NOVATE (hofte) |
| Behandlede patienter, N | 1.146 | 1.163 | 1.154 |
| Antal alvorligeblødningstilfælde N (%) | 23 (2,0) | 15 (1,3) | 18 (1,6) |
| RE-MODEL (knæ) |
| Behandlede patienter, N | 679 | 703 | 694 |
| Antal alvorligeblødningstilfælde N (%) | 10 (1,5) | 9 (1,3) | 9 (1,3) |

*Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer*

Den kliniske evidens for effekten af dabigatranetexilat er fra RE-LY-studiet (*Randomized Evaluation of Long–term anticoagulant therapy*) et multinationalt, randomiseret multicenterstudie med parallele grupper med 2 blindede doser af dabigatranetexilat (110 mg og 150 mg 2 gange dagligt) sammenlignet med *open-label* warfarin hos patienter med atrieflimren med moderat til høj risiko for apopleksi og systemisk emboli. Det primære mål med dette studie var at fastslå, om dabigatranetexilat var non- inferior til warfarin i at reducere forekomsten af det sammensatte endepunkt af apopleksi og systemisk emboli. Statistisk superioritet blev også analyseret.

I RE-LY-studiet blev i alt 18.113 patienter randomiseret. Disse havde en gennemsnitsalder på 71,5 år og en gennemsnitlig CHADS2 score på 2,1. I patientpopulationen var 64 % mænd, og 70 % var kaukasiske og 16 % asiatiske.

For patienter randomiseret til warfarin var den gennemsnitlige tid i terapeutisk interval (TTR) (INR 2-3) 64,4 % (median TTR 67 %).

RE-LY-studiet viste, at dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt er non-inferior til warfarin ved forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren og medfører en reduceret risiko for intrakraniel blødning, alle blødninger og alvorlige blødninger. En dosis på 150 mg 2 gange dagligt reducerer signifikant risikoen for iskæmisk og hæmoragisk apopleksi, vaskulær død, intrakraniel blødning og alle blødninger i forhold til warfarin. Hyppigheden af alvorlige blødninger med denne dosis var sammenligneligt med warfarin. Hyppigheden af myokardieinfarkter var med dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt og 150 mg 2 gange dagligt lidt forhøjet, når sammenlignet med warfarin (*hazard* ratio 1,29, p = 0,0929 og *hazard* ratio 1,27, p = 0,1240, henholdsvis). Med en forbedret overvågning af INR vil de observerede fordele ved dabigatranetexilat aftage i forhold til warfarin.

Tabel 22-24 viser i detaljer de vigtigste resultater i den samlede population:

## Tabel 22: Analyse af første forekomst af apopleksi eller systemisk emboli (primært endepunkt) i studiesperioden i RE-LY.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Dabigatranetexilat110 mg 2 gange dagligt | Dabigatranetexilat150 mg 2 gange dagligt | Warfarin |
| Randomiserede patienter,N | 6.015 | 6.076 | 6.022 |
| Apopleksi og/ellersystemisk emboli |  |  |  |
| Forekomst (%) | 183 (1,54) | 135 (1,12) | 203 (1,72) |
| *Hazard* ratiosammenlignet med warfarin (95 % CI) | 0,89 (0,73; 1,09) | 0,65 (0,52; 0,81) |  |
| p value superiority | p = 0,2721 | p = 0,0001 |  |

% refererer til den årlige hændelseshyppighed

## Tabel 23: Analyse af første forekomst af iskæmisk eller hæmoragisk apopleksi i løbet af studiesperioden i RE-LY.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Dabigatranetexilat110 mg 2 gange dagligt | Dabigatranetexilat150 mg 2 gange dagligt | Warfarin |
| Randomiserede patienter | 6.015 | 6.076 | 6.022 |
| Apopleksi |  |  |  |
| Forekomst (%) | 171 (1,44) | 123 (1,02) | 187 (1,59) |
| *Hazard* ratiosammenlignet med warfarin (95 % CI) | 0,91 (0,74; 1,12) | 0,64 (0,51; 0,81) |  |
| p-værdi | 0,3553 | 0,0001 |  |
| Systemisk emboli |  |  |  |
| Forekomst (%) | 15 (0,13) | 13 (0,11) | 21 (0,18) |
| *Hazard* ratiosammenlignet med. warfarin (95 % CI) | 0,71 (0,37; 1,38) | 0,61 (0,30; 1,21) |  |
| p-værdi | 0,3099 | 0,1582 |  |
| Iskæmisk apopleksi |  |  |  |
| Forekomst (%) | 152 (1,28) | 104 (0,86) | 134 (1,14) |
| *Hazard* ratio sammenlignet medwarfarin (95 % CI) | 1,13 (0,89; 1,42) | 0,76 (0,59; 0,98) |  |
| p-værdi | 0,3138 | 0,0351 |  |
| Hæmoragisk apopleksi |  |  |  |
| Forekomst (%) | 14 (0,12) | 12 (0,10) | 45 (0,38) |
| *Hazard* ratio sammenlignet medwarfarin (95 % CI) | 0,31 (0,17; 0,56) | 0,26 (0,14; 0,49) |  |
| p-værdi | 0,0001 | < 0,0001 |  |

% refererer til den årlige hændelseshyppighed

## Tabel 24: Analyse af overlevelse uanset årsag og kardiovaskulær overlevelse i studiesperioden i RE-LY.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Dabigatranetexilat110 mg 2 gange dagligt | Dabigatranetexilat150 mg 2 gange dagligt | Warfarin |
| Randomiserede patienter | 6.015 | 6.076 | 6.022 |
| Mortalitet uanset årsag |  |  |  |
| Forekomst (%) | 446 (3,75) | 438 (3,64) | 487 (4,13) |
| *Hazard* ratiosammenlignet med warfarin (95 % CI) | 0,91 (0,80; 1,03) | 0,88 (0,77; 1,00) |  |
| p-værdi | 0,1308 | 0,0517 |  |
| Vaskulær mortalitet |  |  |  |
| Forekomst (%) | 289 (2,43) | 274 (2,28) | 317 (2,69) |
| *Hazard* ratio sammenlignet medwarfarin (95 % CI) | 0,90 (0,77; 1,06) | 0,85 (0,72; 0,99) |  |
| p-værdi | 0,2081 | 0,0430 |  |

% refererer til den årlige hændelseshyppighed

Tabel 25-26 viser resultater af de primære sikkerhedsendepunkter i relevante delpopulationer:

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

## Tabel 25: *Hazard* ratio og 95 % CI for apopleksi/systemisk emboli i delpopulationer

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Endepunkt | Dabigatranetexilat110 mg 2 gange dagligt *vs.*warfarin | Dabigatranetexilat150 mg 2 gange dagligt *vs.*warfarin |
| Alder (år) |  |  |
| < 65 | 1,10 (0,64; 1,87) | 0,51 (0,26; 0,98) |
| 65 ≤ og < 75 | 0,86 (0,62; 1,19) | 0,67 (0,47; 0,95) |
| ≥ 75 | 0,88 (0,66; 1,17) | 0,68 (0,50; 0,92) |
| ≥ 80 | 0,68 (0,44; 1,05) | 0,67 (0,44; 1,02) |
| CrCL (ml/min) |  |  |
| 30 ≤ og < 50 | 0,89 (0,61; 1,31) | 0,48 (0,31; 0,76) |
| 50 ≤ og < 80 | 0,91 (0,68; 1,20) | 0,65 (0,47;0,88) |
| ≥ 80 | 0,81(0,51; 1,28) | 0,69 (0,43; 1,12) |

Alder havde en indvirkning på det primære sikkerhedsendepunkt alvorlig blødning. Den relative risiko for blødning ved behandling med dabigatran sammenlignet med warfarin var større med stigende alder. Den relative risiko var størst hos patienter ≥ 75 år. Samtidig behandling med trombocythæmmerne ASA eller clopidogrel ca. fordobler MBE-raterne for både dabigatranetexilat og warfarin. Der var ingen signifikant indvirkning på behandlingseffekten mellem undergrupper af forskellig nyrefunktionsstatus og CHADS2-score.

## Tabel 26: *Hazard* ratio og 95 % CI for alvorlige blødninger i delpopulationer

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Endepunkt | Dabigatranetexilat110 mg 2 gange dagligt *vs.*warfarin | Dabigatranetexilat150 mg 2 gange dagligt *vs.*warfarin |
| Alder (år) |  |  |
| < 65 | 0,32 (0,18; 0,57) | 0,35 (0,20; 0,61) |
| 65 ≤ og < 75 | 0,71 (0,56; 0,89) | 0,82 (0,66; 1,03) |
| ≥ 75 | 1,01 (0,84; 1,23) | 1,19 (0,99; 1,43) |
| ≥ 80 | 1,14 (0,86; 1,51) | 1,35 (1,03; 1,76) |
| CrCL (ml/min) |  |  |
| 30 ≤ og < 50 | 1,02 (0,79; 1,32) | 0,94 (0,73; 1,22) |
| 50 ≤ og < 80 | 0,75 (0,61; 0,92) | 0,90 (0,74; 1,09) |
| ≥ 80 | 0,59 (0,43; 0,82) | 0,87 (0,65; 1,17) |
| Brug af ASA | 0,84 (0,69; 1,03) | 0,97 (0,79; 1,18) |
| Brug af clopidogrel | 0,89 (0,55; 1,45) | 0,92 (0,57; 1,48) |

*RELY-ABLE (langtids-multicenterstudie med fortsat dabigatranbehandling for patienter med atrieflimren, som havde fuldført RE-LY-studiet)*

Opfølgningsstudiet for RE-LY (RELY-ABLE) indsamlede yderligere sikkerhedsoplysninger fra en gruppe patienter i fortsat behandling med samme dosis dabigatranetixilat som i RE-LY studiet.

Patienter kunne inkluderes i RELY-ABLE, hvis de ikke havde afbrudt studiemedicinen permanent efter sidste RE-LY-besøg. De inkluderede patienter fortsatte med samme dobbeltblindede dabigatranetexilatdosis, som de blev randomiseret til i RE-LY, i op til 43 måneder efter RE-LY (samlet gennemsnitlig opfølgning RE-LY + RELY-ABLE var 4,5 år). 5.897 patienter blev inkluderet, svarende til 49 % af de patienter, der oprindeligt blev randomiseret til at få dabigatranetexilat i RE-LY og til 86 % af de RELY-ABLE-inkluderbare patienter.

Gennem de yderligere 2,5 års behandling i RELY-ABLE, med en maksimal eksponering på over 6 år (total eksponering i RELY + RELY-ABLE) bekræftedes langtids-sikkerhedsprofilen for dabigatranetexilat for begge studiedoser, hhv. 110 mg 2 gange dagligt og 150 mg 2 gange dagligt. Der blev ikke observeret nye sikkerhedsfund.

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

*Data fra non-interventionsstudier*

Under anden fase af et non-interventionsstudie (GLORIA-AF) blev der prospektivt indsamlet data for sikkerhed og virkning hos nydiagnosticerede NVAF-patienter på dabigatranetexilat i daglig klinisk praksis. Studiet omfattede 4.859 patienter på dabigatranetexilat (55 % behandlet med 150 mg 2 gange dagligt, 43 % behandlet med 110 mg 2 gange dagligt, 2 % behandlet med 75 mg 2 gange dagligt).

Patienterne blev fulgt i 2 år. Gennemsnitlige CHADS2- og HAS-BLED-scorer var hhv. 1,9 og 1,2. Gennemsnitlig opfølgningstid for behandlingen var 18,3 måneder. Alvorlige blødningstilfælde opstod hos 0,97 pr. 100 patientår. Livstruende blødning blev rapporteret hos 0,46 pr. 100 patientår, intrakraniel blødning hos 0,17 pr. 100 patientår og gastrointestinal blødning hos 0,60 pr. 100 patientår. Slagtilfælde opstod hos 0,65 pr. 100 patientår.

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

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

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

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

Forekomsten af det primære endepunkt var 15,4 % (151 patienter) i gruppen med dabigatranetexilat 110 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 26,9 % (264 patienter) i gruppen med warfarin tripelterapi (HR 0,52; 95 % CI 0,42; 0,63; p < 0,0001 for non-inferioritet, og p < 0,0001 for superioritet) og 20,2 % (154 patienter) i gruppen med dabigatranetexilat 150 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 25,7 % (196 patienter) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi (HR 0,72; 95 % CI 0,58; 0,88; p < 0,0001 for non-inferioritet og p = 0,002 for superioritet). Som en del af den beskrivende analyse var TIMI (trombolyse ved myokardieinfarkt) alvorlige blødningstilfælde lavere i begge grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi, end i gruppen med warfarin tripelterapi: 14 hændelser (1,4 %) i gruppen med dabigatranetexilat 110 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 37 hændelser (3,8 %) i gruppen med warfarin tripelterapi (HR 0,37; 95 % CI 0,20; 0,68; p = 0,002), og 16 hændelser (2,1 %) i gruppen med dabigatranetexilat 150 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 30 hændelser

(3,9 %) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi (HR 0,51; 95 % CI 0,28; 0,93; p = 0,03). Begge grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi havde lavere hyppigheder af intrakraniel blødning end den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi: 3 hændelser (0,3 %) i gruppen med 110 mg dabigatranetexilat dobbeltterapi, sammenlignet med 10 hændelser (1,0 %) i gruppen med warfarin tripelterapi (HR 0,30; 95 % CI 0,08; 1,07; p = 0,06), og 1 hændelse (0,1 %) i gruppen med 150 mg dabigatranetexilat dobbeltterapi, sammenlignet med 8 hændelser (1,0 %) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi (HR 0,12; 95 % CI 0,02; 0,98; p = 0,047). Forekomsten af det sammensatte endepunkt af død, tromboemboliske hændelser (myokardieinfarkt, apopleksi eller systemisk emboli) eller ikke planlagt revaskularisering i de to kombinerede grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi var non-inferior til gruppen med warfarin tripelterapi (hhv. 13,7 % *vs.* 13,4 %, HR 1,04; 95 % CI: 0,84; 1,29; p = 0,0047 for non-inferioritet). Der var ingen statistiske forskelle i de individuelle komponenter af endepunkterne for virkning, hverken mellem grupperne med dabigatranetexilat dobbeltterapi eller med warfarin tripelterapi.

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

*Behandling af DVT og LE hos voksne (DVT/LE-behandling)*

Virkning og sikkerhed hos patienter med akut DVT og/eller LE blev undersøgt i to multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, parallelgruppe, duplikat-studier, RE-COVER og RE-COVER II. Disse studier sammenlignede dabigatranetexilat (150 mg 2 gange dagligt) med warfarin (behandlingsmål INR 2,0-3,0). Det primære mål var, om dabigatranetexilat var non-inferior i forhold til warfarin til reduktion af forekomsten af det sammensatte primære endepunkt, recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE og relateret død indenfor den 6 måneder lange behandlingsperiode.

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

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

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

## Tabel 27: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) for de poolede studier RE-COVER og RE-COVER II indtil slutningen af perioden efter-behandlingen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dabigatranetexilat 150 mg2 gange dagligt | Warfarin |
| Behandlede patienter | 2.553 | 2.554 |
| Recidiverendesymptomatisk VTE og VTE-relateret død | 68 (2,7 %) | 62 (2,4 %) |
| *Hazard* ratio *vs.*warfarin (95 %konfidensinterval) | 1,09(0,77; 1,54) |  |
| Sekundære virkningsendepunkter |  |  |
| Recidiverendesymptomatisk VTE og død uanset årsag | 109 (4,3 %) | 104 (4,1 %) |
| 95 % konfidensinterval | 3,52; 5,13 | 3,34; 4,91 |
| Symptomatisk DVT | 45 (1,8 %) | 39 (1,5 %) |
| 95 % konfidensinterval | 1,29; 2,35 | 1,09; 2,08 |
| Symptomatisk LE | 27 (1,1 %) | 26 (1,0 %) |
| 95 % konfidensinterval | 0,70; 1,54 | 0,67; 1,49 |
| VTE relateret død | 4 (0,2 %) | 3 (0,1 %) |
| 95 % konfidensinterval | 0,04; 0,40 | 0,02; 0,34 |
| Død uanset årsag | 51 (2,0 %) | 52 (2,0 %) |
| 95 % konfidensinterval | 1,49; 2,62 | 1,52; 2,66 |

*Forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne*

I 2 randomiserede, dobbeltblinde, parallelgruppe-studier indgik tidligere antikoagulansbehandlede patienter. I RE-MEDY, som er et warfarinkontrolleret studie, indgik patienter tidligere behandlet i 3 til 12 måneder og med behov for yderligere antikoagulansbehandling og i RE-SONATE, som er et placebokontrolleret studie, indgik patienter tidligere behandlet i 6 til 18 måneder med vitamin-K- antagonist.

Formålet med RE-MEDY-studiet var at sammenligne virkning og sikkerhed af oral dabigatranetexilat (150 mg 2 gange dagligt) med warfarin (behandlingsmål for INR: 2,0-3,0) ved langtidsbehandling og forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE. I alt randomiseredes 2.866 patienter, og 2.856 patienter blev behandlet. Varigheden af dabigatranetexilat-behandlingen varierede fra 6 til

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

RE-MEDY viste, at behandling med dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt er non-inferior i forhold til warfarin; non-inferioritetsmargin: 2,85 for *hazard* ratio og 2,8 i risiko-forskel.

## Tabel 28: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) indtil afslutning af perioden efter behandling for RE-MEDY-studiet.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dabigatranetexilat150 mg 2 gange dagligt | Warfarin |
| Behandlede patienter | 1.430 | 1.426 |
| Recidiverende symptomatisk VTE ogVTE-relateret død | 26 (1,8 %) | 18 (1,3 %) |
| *Hazard* ratio *vs.* warfarin(95 % konfidensinterval) | 1,44(0,78; 2,64) |  |
| Non-inferioritetsmargin | 2,85 |  |
| Patienter med bivirkning ved18 måneder | 22 | 17 |
| Samlet risiko ved 18 måneder (%) | 1,7 | 1,4 |
| Risikoforskel *vs*. warfarin (%) | 0,4 |  |
| 95 % konfidensinterval |  |  |
| Non-inferioritetsmargin | 2,8 |  |
| Sekundære virkningsendepunkter |  |  |
| Recidiverende symptomatisk VTE ogdød uanset årsag | 42 (2,9 %) | 36 (2,5 %) |
| 95 % konfidensinterval | 2,12; 3,95 | 1,77; 3,48 |
| Symptomatisk DVT | 17 (1,2 %) | 13 (0,9 %) |
| 95 % konfidensinterval | 0,69; 1,90 | 0,49; 1,55 |
| Symptomatisk LE | 10 (0,7 %) | 5 (0,4 %) |
| 95 % konfidensinterval | 0,34; 1,28 | 0,11; 0,82 |
| VTE-relateret død | 1 (0,1 %) | 1 (0,1 %) |
| 95 % konfidensinterval | 0,00; 0,39 | 0,00; 0,39 |
| Død uanset årsag | 17 (1,2 %) | 19 (1,3 %) |
| 95 % konfidensinterval | 0,69; 1,90 | 0,80; 2,07 |

Formålet med RE-SONATE-studiet var at vurdere dabigatranetexilats superioritet versus placebo ved forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE hos patienter tidligere behandlet med VKA i 6 til 18 måneder. Den tilsigtede behandling var 6 måneders dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt uden behov for monitorering.

RE-SONATE viste, at dabigatranetexilat var superior overfor placebo til forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT/LE inklusive uforklarlig død i behandlingsperioden (p < 0,0001), med en risikoreduktion på fra 5,6 % til 0,4 % (relativ risikoreduktion på 92 % baseret på *hazard* ratio). Alle sekundære analyser og sensitivitetsanalyser af det primære endepunkt og alle sekundære endepunkter viste, at dabigatranetexilat var superior overfor placebo.

RE-SONATE-studiet inkluderede en opfølgende observationsperiode på 12 måneder efter endt behandling. Virkningen af dabigatranetexilat blev fastholdt, indtil opfølgningen var færdig, hvilket indikerer, at der efterfølgende var en virkning af dabigatranetexilat i 12 måneder. Der blev ikke observeret nogen *rebound*-effekt. Ved afslutningen af observationsperioden havde 6,9 % af de dabigatranbehandlede patienter haft en VTE mod 10,7 % af patienterne i placebogruppen (*hazard* ratio 0,61 (95 % CI 0,42; 0,88), p = 0,0082).

## Tabel 29: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) indtil afslutningen af perioden efter behandling for RE-SONATE studiet.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt | Placebo |
| Behandlede patienter | 681 | 662 |
| Recidiverende symptomatisk VTE ogVTE-relateret død | 3 (0,4 %) | 37 (5,6 %) |
| *Hazard* ratio *vs.* placebo (95 %konfidensinterval) | 0,08(0,02; 0,25) |  |
| p-værdi for superioritet | < 0,0001 |  |
| Sekundærevirkningsendepunkter |  |  |
| Recidiverendesymptomatisk VTE og død uanset årsag | 3 (0,4 %) | 37 (5,6 %) |
| 95 % konfidensinterval | 0,09; 1,28 | 3,97; 7,62 |
| Symptomatisk DVT | 2 (0,3 %) | 23 (3,5 %) |
| 95 % konfidensinterval | 0,04; 1,06 | 2,21; 5,17 |
| Symptomatisk LE | 1 (0,1 %) | 14 (2,1 %) |
| 95 % konfidensinterval | 0,00; 0,82 | 1,16; 3,52 |
| VTE-relateret død | 0 (0) | 0 (0) |
| 95 % konfidensinterval | 0,00; 0,54 | 0,00; 0,56 |
| Uforklarlig død | 0 (0) | 2 (0,3 %) |
| 95 % konfidensinterval | 0,00; 0,54 | 0,04; 1,09 |
| Død uanset årsag | 0 (0) | 2 (0,3 %) |
| 95 % konfidensinterval | 0,00; 0,54 | 0,04; 1,09 |

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

Et fase II-studie undersøgte dabigatranetexilat og warfarin hos i alt 252 patienter, som enten for nylig havde fået udskiftet en hjerteklap (dvs. i forbindelse med det aktuelle hospitalsophold) eller hos patienter, der for mere end 3 måneder siden har fået udskiftet en hjerteklap. Der blev observeret flere tromboemboliske hændelser (hovedsageligt apopleksi og symptomatisk/asymptomatisk kunstig hjerteklaptrombose) og flere blødningstilfælde ved behandling med dabigatranetexilat end med warfarin. Hos de nyligt opererede patienter blev der overvejende set alvorlige blødninger som hæmoragiske perikardie-effusioner, specielt hos patienter, som startede behandling med dabigatranetexilat hurtigt (på dag 3) efter udskiftning af hjerteklap (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

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

*Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med reference lægemidlet indeholdende dabigatranetexilat i alle undergrupper af den pædiatriske population for indikationen primær forebyggelse af VTE hos patienter efter elektiv hofte- eller knæalloplastik og indikationen forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

*Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter*

DIVERSITY-studiet blev udført for at påvise dabigatranetexilats virkning og sikkerhed sammenlignet med behandlingsstandarden for VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år. Studiet blev udført som et *open-label*, randomiseret, parallelgruppe, non-inferioritetsstudie. De inkluderede patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten en aldersrelevant formulering (kapsler, overtrukket granulat eller oral opløsning) af dabigatranetexilat (doser justeret efter alder og vægt) eller standardbehandlingen, der bestod af lavmolekylære hepariner (LMWH) eller vitamin-K-antagonister (VKA) eller fondaparinux (1 patient på 12 år). Det primære endepunkt var et sammensat endepunkt af patienter med komplet trombeopløsning, frihed for recidiverende VTE og frihed for mortalitet i forbindelse med VTE. Eksklusionskriterierne omfattede aktiv meningitis, encefalitis og intrakraniel absces.

Der var i alt 267 randomiserede patienter. Af disse blev 176 patienter behandlet med dabigatranetexilat og 90 patienter blev behandlet med standardbehandlingen (1 randomiseret patient blev ikke behandlet). 168 patienter var fra 12 til < 18 år, 64 patienter 2 til < 12 år og 35 patienter var < 2 år.

Af de 267 randomiserede patienter opfyldte 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilatgruppen og 38 patienter (42,2 %) i standardbehandlingsgruppen kriterierne for det sammensatte, primære

endepunkt (komplet trombeopløsning, frihed for recidiverende VTE og frihed for mortalitetsrelateret VTE). Den tilsvarende rateforskel viste non-inferioritet af dabigatranetexilat i forhold til standardbehandlingen. Generelt set var resultaterne konsistente på tværs af subgrupperne: der var ingen signifikante forskelle i behandlingsvirkning for subgrupper efter alder, køn, region og tilstedeværelse af visse risikofaktorer. For de tre forskellige aldersgrupper var andelene af patienter, der opfyldte det primære virkningsendepunkt i henholdsvis dabigatranetexilat- og standardbehandlingsgrupperne 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) for patienter fra fødsel til < 2 år, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) for patienter i alderen 2 til < 12 år, og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) for patienter i alderen 12 til < 18 år.

Der blev rapporteret om alvorlige blødninger for 4 patienter (2,3 %) i dabigatranetexilatgruppen og 2 patienter (2,2 %) i standardbehandlingsgruppen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i tidspunktet for første alvorlige blødning. 38 patienter (21,6 %) i dabigatranetexilatgruppen og

22 patienter (24,4 %) i standardbehandlingsgruppen havde blødninger, de fleste kategoriserede som mindre. Det kombinerede endepunkt med alvorlig blødning (MBE) eller klinisk relevant ikke-alvorlig (CRNM) blødning (ved behandling) blev rapporteret for 6 (3,4 %) patienter i dabigatranetexilatgruppen og 3 patienter (3,3 %) i standardbehandlingsgruppen.

Der blev udført et *open-label*, enkeltgruppe, prospektivt kohorte, multicenter, fase III-sikkerhedsstudie (1160.108) for at vurdere sikkerheden ved dabigatranetexilat til forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år. Patienter, der havde brug for yderligere antikoagulation grundet tilstedeværelsen af en klinisk risikofaktor efter at have fuldført den indledende behandling mod bekræftet VTE (i mindst 3 måneder) eller efter at have fuldført DIVERSITY-studiet, kunne inkluderes i studiet. Egnede patienter fik alders- og vægtjusterede doser af en aldersrelevant formulering (kapsler, overtrukket granulat eller oral opløsning) af dabigatranetexilat, indtil den kliniske risikofaktor forsvandt, eller op til maksimalt 12 måneder. Studiets primære endepunkter omfattede recidiv af VTE, alvorlige og mindre blødningstilfælde og mortaliteten (generelt og relateret til trombotiske eller trombeemboliske hændelser) efter 6 og 12 måneder. Resultaterne blev vurderet af en uafhængig og blindet evalueringskomité.

I alt blev 214 patienter inkluderet i studiet; blandt dem 162 patienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til < 18 år), 43 patienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til < 12 år) og 9 patienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til < 2 år). I behandlingsperioden oplevede 3 patienter (1,4 %) en recidiverende VTE bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder efter behandlingsstart. Blødningstilfælde bekræftet ved evaluering i behandlingsperioden blev rapporteret for 48 patienter (22,5 % inden for de første 12 måneder. Størstedelen af blødningstilfældene var mindre. Hos 3 patienter (1,4 %) opstod der en alvorlig blødningshændelse bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder. For 3 patienter (1,4 %) blev der rapporteret en CRNM-blødning bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder. Der opstod ingen dødsfald under behandlingen. I behandlingsperioden udviklede 3 patienter (1,4 %) posttrombotisk syndrom (PTS) eller oplevede en forværring af PTS inden for de første 12 måneder.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

Efter oral administration af dabigatranetexilat til raske frivillige er den farmakokinetiske profil for dabigatran i plasma karakteriseret ved en hurtig stigning i plasmakoncentrationen og Cmax opnås inden for 0,5-2,0 timer efter administration.

Absorption

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

Mad påvirker ikke biotilgængeligheden af dabigatranetexilat, men forsinker tiden til maksimal plasmakoncentration med 2 timer.

Cmax og AUC var dosisproportionale.

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

Fordeling

Det er blevet observeret, at proteinbinding af dabigatran er lav (34-35 %) og koncentrationsuafhængig. Fordelingsvolumen var 60-70 l, hvilket overstiger mængden af den samlede kropsvæske og antyder en moderat vævsfordeling af dabigatran.

Biotransformation

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

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

Elimination

Plasmakoncentrationer for dabigatran viste et bieksponentielt fald med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 11 timer hos raske ældre. Efter flere doser observeredes en terminal halveringstid på ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges ved nedsat nyrefunktion, som vist i tabel 30.

Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion*

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

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

## Tabel 30: Halveringstid for total dabigatran hos raske og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

|  |  |
| --- | --- |
| Glomerulær filtrationshastighed (CrCL)[ml/min] | gMean (gCV %; range) halveringstid[h] |
| > 80 | 13,4 (25,7 %; 11,0-21,6) |
| > 50-≤ 80 | 15,3 (42,7 %; 11,7-34,1) |
| > 30-≤ 50 | 18,4 (18,5 %; 13,3-23,0) |
| ≤ 30 | 27,2 (15,3 %; 21,6-35,0) |

Derudover blev dabigatraneksponering (ved *trough* og peak) vurderet i et prospektivt, *open-label*, randomiseret, farmakokinetisk studie hos NVAF-patienter med svært nedsat nyrefunktion (defineret som kreatininclearance [CrCL] 15-30 ml/min), der fik dabigatranetexilat 75 mg to gange dagligt.

Dette behandlingsregime førte til en geometrisk gennemsnitlig *trough*-koncentration på 155 ng/ml (gCV 76,9 %), målt straks før administration af den næste dosis, og til en geometrisk gennemsnitlig peak-koncentration på 202 ng/ml (gCV 70.6 %), målt to timer efter administration af den sidste dosis.

Elimination af dabigatran ved hæmodialyse blev undersøgt hos 7 voksne patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) uden atrieflimren. Dialysen blev udført med en dialysatgennemstrømningshastighed på 700 ml/min, var af fire timers varighed og med en blodgennemstrømningshastighed på enten 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Dette resulterede i en reduktion af dabigatrankoncentrationerne på henholdsvis 50 % og 60 %. Mængden af aktivt stof, der fjernes ved dialyse, er proportional med blodgennemstrømningshastigheden op til en blodgennemstrømningshastighed på 300 ml/min. Dabigatrans antikoagulationsaktivitet aftog med faldende plasmakoncentration, og proceduren havde ingen indvirkning på de farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold.

Den mediane CrCL i RE-LY var 68,4 ml/min. Hos næsten halvdelen (45,8 %) af RE-LY patienterne var CrCL > 50- < 80 ml/min. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 ml/min) havde i gennemsnit mellem 2,29 gange og 1,81 gange højere præ- og post-dosis dabigatran-plasmakoncentrationer, i forhold til patienter uden nedsat nyrefunktion (CrCL ≥ 80 ml/min).

Den mediane CrCL i RE-COVER-studiet var 100,3 ml/min. 21,7 % af patienterne havde let nedsat nyrefunktion (CrCL > 50 - < 80 ml/min), og 4,5 % havde moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 ml/min). Patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion havde ved *steady state* gennemsnitligt henholdsvis 1,7 gange og 3,4 gange højere dabigatran-*trough*-koncentration sammenlignet med patienter med CrCL > 80 ml/min. Tilsvarende værdier for CrCL sås i RE-COVER II.

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

*Ældre patienter*

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

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

*Nedsat leverfunktion*

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

*Vægt*

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

*Køn*

Hos kvinderne i det primære VTE-forebyggelsesstudie sås, at eksponeringen for aktivt stof var ca. 40-50 % højere – der anbefales ingen dosisjustering. Hos kvindelige AF-patienter måltes i gennemsnit 30 % højere *trough* og post-dosis koncentrationer. Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 4.2).

*Etnisk oprindelse*

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

*Pædiatrisk population*

Oral administration af dabigatranetexilat i henhold til den protokoldefinerede doseringsalgoritme resulterede i eksponering inden for intervallet, der blev observeret hos voksne med DVT/LE. Baseret på den poolede analyse af farmakokinetiske data fra studierne DIVERSITY og 1160.108, var de observerede geometrisk gennemsnitlige *trough*-eksponeringer 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml og 99,1 ng/ml hos henholdsvis 0 til <2-årige, 2 til <12-årige og 12 til <18-årige pædiatriske VTE-patienter.

Farmakokinetiske interaktioner

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

Der blev observeret en påvirkning af fertiliteten hos hundyr ved et fald i implantationer og en øgning i præimplantationstab ved 70 mg/kg (5 gange plasmaeksponeringen hos patienter). Hos rotter og kaniner sås et fald i fostervægt og levedygtighed samt en stigning i foster-variation ved doser, der var toksiske for moderdyret (5 til 10 gange plasmaeksponeringen hos patienterne). I det præ- og postnatale studie sås en stigning i fostermortalitet ved doser, der var toksiske for moderdyret (en dosis, der svarer til en plasmaeksponering 4 gange højere end observeret hos patienter).

I et toksicitetsstudie udført med unge Han Wistar-rotter, blev mortalitet forbundet med blødningstilfælde ved lignende eksponeringer, hvor blødning sås hos voksne dyr. Hos både voksne og unge rotter anses mortalitet at være forbundet med dabigatrans overdrevne farmakologiske aktivitet i forbindelse med anvendelsen af mekanisk kraft under dosering og håndtering. Data fra toksicitetsstudiet med unge dyr indikerede hverken en øget sensitivitet for toksicitet eller nogen som helst specifik toksicitet for unge dyr.

Der var ingen tegn på tumorigent potentiale i livslange studier med mus og rotter ved dabigatrandoser op til maks. 200 mg/kg.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Vinsyre

Akaciegummi

Hypromellose 2910

Dimeticon 350

Talcum

Hydroxypropylcellulose

Kapselskal

Carrageenan

Kaliumchlorid

Titandioxid (E171)

Hypromellose 2910

FD&C blå 2/indigo karmin (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares under 30 ºC.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Perforeret aluminiums-enkeltdosis-blister med 10×1 hårde kapsler.

Hver karton indeholder 10, 30 eller 60 hårde kapsler.

Pakningsstørrelser

Multipakning indeholdende 4 pakninger med 50×1 hårde kapsler (200 hårde kapsler).

Hver individuel pakning i multipakningen indeholder 5 perforerede aluminiums-enkeltdosis-blistre med 10×1 hårde kapsler.

Multipakning indeholdende 3 pakninger med 60×1 hårde kapsler (180 hårde kapsler).

Hver individuel pakning i multipakningen indeholder 6 perforerede aluminiums-enkeltdosis-blistre med 10×1 hårde kapsler.

Multipakning indeholdende 2 pakninger med 50×1 hårde kapsler (100 hårde kapsler).

Hver individuel pakning i multipakningen indeholder 5 perforerede aluminiums-enkeltdosis-blistre med 10×1 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

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

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69031

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. januar 2025