PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dabigatran etexilate Zentiva 110 mg, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 126,83 mg dabigatranetexilat (som mesilat) motsvarande 110 mg dabigatranetexilat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Benvita till ljusgula pellets fyllda i blå hårda kapslar storlek 1 (ca. 19,4 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primär profylax av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) hos vuxna patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled.

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF), med en eller flera riskfaktorer, såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA); ålder ≥75 år; hjärtsvikt (NYHA-klass ≥II); diabetes mellitus; hypertension.

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna.

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriska patienter från det att barnet kan svälja mjuk mat till under 18 års ålder.

Information om åldersanpassade doseringsformer finns i avsnitt 4.2.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dabigatran etexilate Zentiva kapslar kan användas till vuxna och pediatriska patienter från 8 års ålder som kan svälja kapslarna hela.

Det finns andra åldersanpassade beredningsformer för behandling av barn under 8 år.

Vid byte mellan beredningarna kan den ordinerade dosen behöva ändras. Den dos som anges i den relevanta doseringstabellen för en beredningsform ska ordineras baserat på barnets vikt och ålder.

Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

Rekommenderade doser av dabigatranetexilat och behandlingstid för primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi visas i tabell 1.

Tabell 1: Dosrekommendationer och behandlingstid för primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

<table>
<tr><th></th><th>Behandling initieras på operationsdagen 1-4 timmar efter avslutad operation</th><th>Underhållsdos med början första dagen efter operation</th><th>Behandlingstid med underhållsdos</th></tr>
<tr><td>Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i knäled</td><td rowspan="2">1 kapsel dabigatranetexilat à 110 mg</td><td rowspan="2">220 mg dabigatranetexilat en gång per dag, taget som 2 kapslar à 110 mg</td><td>10 dagar</td></tr>
<tr><td>Patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höftled</td><td>28-35 dagar</td></tr>
<tr><td><u>Dossänkning rekommenderas</u></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance [CrCL] 30-50 ml/min)</td><td rowspan="3">1 kapsel dabigatranetexilat à 75 mg</td><td rowspan="3">150 mg dabigatranetexilat en gång per dag, taget som 2 kapslar à 75 mg</td><td rowspan="3">10 dagar (vid protesoperation i knäled) eller 28-35 dagar (vid protesoperation i höftled)</td></tr>
<tr><td>Patienter som samtidigt använder verapamil*, amiodaron, kinidin</td></tr>
<tr><td>Patienter som är 75 år eller äldre</td></tr>
</table>

*För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning som samtidigt behandlas med verapamil, se Särskilda patientgrupper

För båda operationerna gäller att behandlingen ska skjutas upp om hemostas inte är säkrad. Om behandlingen inte startar under operationsdagen ska behandlingen initieras med 2 kapslar en gång per dag.

<u>Bedömning av njurfunktion före insättning av och under behandling med dabigatranetexilat</u>

För alla patienter och särskilt hos äldre (>75 år), eftersom njurfunktionsnedsättning kan vara vanlig i denna åldersgrupp:

- Njurfunktionen bör bedömas genom beräkning av kreatininclearance (CrCL) före behandlingsstart med dabigatranetexilat för att utesluta patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (det vill säga CrCL <30 ml/min) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstanke om försämrad njurfunktion under behandlingen (till exempel vid hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

Den metod som ska användas för bedömning av njurfunktionen (CrCL räknat i ml/min) är Cockcroft-Gaults metod.

<u>Missad dos</u>

Patienterna bör fortsätta med de återstående dagliga doserna av dabigatranetexilat vid samma tid nästa dag.

Dosen ska inte dubblas för att kompensera för enstaka missade doser.

<u>Utsättning av dabigatranetexilat</u>

Utsättning av behandling med dabigatranetexilat ska endast ske efter medicinsk rådgivning. Patienter ska instrueras att kontakta den behandlande läkaren om de får gastrointestinala symtom såsom dyspepsi (se avsnitt 4.8).

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantium:
Efter den sista dosen dabigatranetexilat rekommenderas att vänta 24 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium (se avsnitt 4.5).

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat:
Behandling med parenteralt antikoagulantium bör avbrytas och behandling med dabigatranetexilat påbörjas 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid tidpunkten för utsättning vid kontinuerlig behandling (till exempel intravenöst ofraktionerat heparin [UFH]) (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Vid svår njurfunktionsnedsättning (CrCL <30 ml/min) är behandling med dabigatranetexilat kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30-50 ml/min) rekommenderas en dossänkning (se tabell 1 ovan samt avsnitt 4.4 och 5.1).

Samtidig användning av dabigatranetexilat och svaga till måttliga p-glykoprotein (P-gp-)hämmare, det vill säga amiodaron, kinidin eller verapamil

Doseringen ska reduceras såsom anges i tabell 1 (se även avsnitt 4.4 och 4.5). Dabigatranetexilat ska i detta fall tas vid samma tidpunkt som dessa läkemedel.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som samtidigt behandlas med verapamil ska en dosreduktion av dabigatranetexilat till 75 mg dagligen övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Äldre

För äldre patienter >75 år rekommenderas en dossänkning (se tabell 1 ovan samt avsnitt 4.4 och 5.1).

Vikt

Det finns mycket begränsad klinisk erfarenhet av patienter med kroppsvikt <50 kg eller >110 kg vid rekommenderad dosering. Tillgängliga kliniska och kinetiska data tyder inte på att någon justering är nödvändig (se avsnitt 5.2) men noggrann övervakning rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Kön

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av dabigatranetexilat för en pediatrisk population för indikationen primär profylax av VTE hos patienter som genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled.

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller fler riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer) Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/LE)

De rekommenderade doserna dabigatranetexilat vid indikationerna strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE visas i tabell 2.

Tabell 2: Dosrekommendationerna vid strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE

	Dosrekommendation
Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller fler riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer)	300 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen
Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna	300 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen efter behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar
Dossänkning rekommenderas	
Patienter ≥ 80 år	daglig dos på 220 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen
Patienter som samtidigt använder verapamil	
Dossänkning ska övervägas	
Patienter 75-80 år	daglig dos dabigatranetexilat på 300 mg eller 220 mg bör väljas baserat på en individuell bedömning av tromboembolisk risk och blödningsrisk
Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30-50 ml/min)	
Patienter med gastrit, esofagit eller gastroesofageal reflux	
Andra patienter med ökad blödningsrisk	

För DVT/LE är rekommendationen för användning av 220 mg dabigatranetexilat, taget som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen, baserad på farmakokinetiska och farmakodynamiska analyser och har inte studerats i denna kliniska situation. Se längre ned i texten och avsnitt 4.4, 4.5, 5.1 och 5.2.

Ifall dabigatranetexilat inte tolereras, bör patienter rådas att omedelbart konsultera behandlande läkare för att byta till alternativ acceptabel behandling för att förebygga förmaksflimmerassocierad stroke och systemisk embolism eller DVT/LE.

Bedömning av njurfunktion före insättning av och under behandling med dabigatranetexilat

För alla patienter och särskilt hos äldre (>75 år), eftersom njurfunktionsnedsättning kan vara vanlig i denna åldersgrupp:

- Njurfunktionen bör bedömas genom beräkning av kreatininclearance (CrCL) före behandlingsstart med dabigatranetexilat för att utesluta patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (det vill säga CrCL <30 ml/min) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstanke om försämrad njurfunktion under behandlingen (till exempel vid hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

Ytterligare krav för patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning och patienter över 75 år:

- Njurfunktionen bör också bedömas minst en gång om året för patienter som behandlas med dabigatranetexilat eller så ofta som det behövs i vissa kliniska situationer där det finns anledning att tro att njurfunktionen kan minska eller försämras (som hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

Den metod som ska användas för bedömning av njurfunktionen (CrCL räknat i ml/min) är Cockcroft-Gaults metod.

Behandlingstid

Behandlingstiden med dabigatranetexilat för indikationerna strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE visas i tabell 3.

Tabell 3: Behandlingstid för strokeprevention vid förmaksflimmer och DVT/LE

Indikation	**Behandlingstid**
Strokeprevention vid förmaksflimmer	Behandlingen är avsedd som långtidsbehandling
DVT/LE	Behandlingslängden ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av fördelarna med behandlingen jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4). Kort behandlingstid (minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången kirurgi, trauma, immobilisering) och längre behandlingstid bör baseras på permanenta riskfaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Missad dos

En glömd dos dabigatranetexilat kan tas upp till 6 timmar före nästa schemalagda dos. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dostillfälle ska den missade dosen hoppas över.

Dosen ska inte dubblas för att kompensera för enstaka missade doser.

Utsättning av dabigatranetexilat

Utsättning av behandling med dabigatranetexilat ska endast ske efter medicinsk rådgivning. Patienter ska instrueras att kontakta den behandlande läkaren om de får gastrointestinala symtom såsom dyspepsi (se avsnitt 4.8).

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantium:
Efter den sista dosen dabigatranetexilat rekommenderas att vänta 12 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium (se avsnitt 4.5).

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat:
Behandling med parenteralt antikoagulantium bör avbrytas och behandling med dabigatranetexilat påbörjas 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid tidpunkten för utsättning vid kontinuerlig behandling (till exempel intravenöst ofraktionerat heparin [UFH]) (se avsnitt 4.5).

Från behandling med dabigatranetexilat till vitamin K-antagonister (VKA): Tid för behandlingsstart av VKA bör anpassas baserat på CrCL enligt följande:

- CrCL ≥50 ml/min, VKA bör påbörjas 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.
- CrCL ≥30-<50 ml/min, VKA bör påbörjas 2 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.

Eftersom dabigatranetexilat kan påverka international normalised ratio (INR), återspeglar INR-test effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med dabigatranetexilat. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från VKA till dabigatranetexilat:
Avbryt behandlingen med VKA. Dabigatranetexilat kan ges så snart INR är <2,0.

Elkonvertering (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Patienter kan fortsätta använda dabigatranetexilat under elkonvertering.

Kateterablation vid förmaksflimmer (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Det finns inga data tillgängliga för behandling med dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen.

Perkutan koronarintervention (PCI) med stentning (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår en PCI med stentning kan behandlas med dabigatranetexilat i kombination med trombocytaggregationshämmare efter att hemostas har uppnåtts (se avsnitt 5.1).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Se tabell 2 ovan för dosändringar i denna patientgrupp.

Patienter med blödningsrisk

Patienter med förhöjd blödningsrisk (se avsnitt 4.4, 4.5, 5.1 och 5.2) bör övervakas tätt kliniskt (med uppmärksamhet på tecken på blödning eller anemi). Läkaren beslutar utifrån en individuell risk/nyttabedömning av patienten om eventuell dosjustering (se tabell 2 ovan). Ett koagulationstest (se avsnitt 4.4) kan vara av värde för att identifiera patienter med ökad blödningsrisk på grund av för hög dabigatranexponering. Om en för hög dabigatranexponering identifierats hos en patient med hög blödningsrisk, rekommenderas en reducerad dos på 220 mg taget som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen. I de fall kliniskt relevant blödning uppstår bör behandlingen avbrytas.

För patienter med gastrit, esofagit eller gastroesofageal reflux bör en dossänkning övervägas på grund av den förhöjda risken för större gastrointestinal blödning (se tabell 2 ovan och avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Vid svår njurfunktionsnedsättning (CrCL <30 ml/min) är behandling med dabigatranetexilat kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild njurfunktionsnedsättning (CrCL 50-≤80 ml/min). För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL 30-50 ml/min) är den rekommenderade dosen dabigatranetexilat också 300 mg taget som en kapsel à 150 mg två gånger om dagen. Dock ska en dosreduktion, till 220 mg taget som en kapsel à 110 mg två gånger om dagen, övervägas för patienter med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.4 och 5.2). Noggrann klinisk övervakning rekommenderas för patienter med njurfunktionsnedsättning.

Samtidig användning av dabigatranetexilat och svaga till måttliga p-glykoprotein (P-gp-)hämmare, det vill säga amiodaron, kinidin eller verapamil

Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig användning av amiodaron eller kinidin (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Dossänkningar rekommenderas för patienter som får verapamil samtidigt (se tabell 2 ovan samt avsnitt 4.4 och 4.5). I dessa fall ska dabigatranetexilat och verapamil tas vid samma tidpunkt.

Vikt

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2) men noggrann klinisk övervakning av patienter med en

kroppsvikt <50 kg rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Kön

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av dabigatranetexilat för en pediatrisk population för indikationen prevention av stroke eller systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF).

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriska patienter

Vid behandling av VTE hos pediatriska patienter bör behandlingen inledas efter behandling med ett parenteralt antikoagulantium i minst 5 dagar. För profylax av återkommande VTE bör behandlingen inledas efter föregående behandling.

Dabigatranetexilatkapslar ska tas två gånger dagligen, en dos på morgonen och en dos på kvällen, vid ungefär samma tid varje dag. Doseringsintervallet ska vara så nära 12 timmar som möjligt.

Rekommenderad dos av dabigatranetexilat kapslar är baserad på patientens vikt och ålder såsom visas i tabell 4. Dosen ska justeras baserat på vikt och ålder under behandlingens gång.

För vikt- och ålderskombinationer som inte anges i doseringstabellen kan ingen doseringsrekommendation lämnas.

Tabell 4: Enkeldoser och totala dagliga doser av dabigatranetexilat i milligram (mg) efter patientens vikt i kilogram (kg) och ålder i år

Vikt-/ålderskombination		**Enkeldos i mg**	**Total daglig dos i mg**
Vikt i kg	**Ålder i år**		
11 till <13	8 till <9	75	150
13 till <16	8 till <11	110	220
16 till <21	8 till <14	110	220
21 till <26	8 till <16	150	300
26 till <31	8 till <18	150	300
31 till <41	8 till <18	185	370
41 till <51	8 till <18	220	440
51 till <61	8 till <18	260	520
61 till <71	8 till <18	300	600
71 till <81	8 till <18	300	600
>81	10 till <18	300	600

Enkeldoser som kräver kombinationer av fler än en kapsel:

300 mg:	två 150 mg kapslar eller fyra 75 mg kapslar
260 mg:	en 110 mg plus en 150 mg kapsel eller en 110 mg plus två 75 mg kapslar
220 mg:	två 110 mg kapslar
185 mg:	en 75 mg plus en 110 mg kapsel
150 mg:	en 150 mg kapsel eller två 75 mg kapslar

Bedömning av njurfunktion före insättning av och under behandling

Njurfunktionen bör före behandlingsstart bedömas genom beräkning av glomerulär filtrationshastighet (eGFR) med användning av Schwartz formel (den metod som används för kreatininbedömning ska kontrolleras med lokalt laboratorium).

Behandling med dabigatranetexilat till pediatriska patienter med eGFR <50 ml/min/1,73 m^2 är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Patienter med eGFR ≥50 ml/min/1,73 m^2 ska behandlas med dosen enligt tabell 4.

Under behandling bör njurfunktionen bedömas i vissa kliniska situationer vid misstanke om att njurfunktionen kan minska eller försämras (t.ex. hypovolemi, dehydrering och vissa samtidiga läkemedel etc.).

Behandlingstid

Behandlingslängden ska anpassas individuellt baserat på nytta-riskbedömningen.

Missad dos

En glömd dos dabigatranetexilat kan tas upp till 6 timmar före nästa schemalagda dos. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dostillfälle ska den missade dosen hoppas över.
Dosen ska inte dubblas för att kompensera för enstaka missade doser.

Utsättning av dabigatranetexilat

Utsättning av behandling med dabigatranetexilat ska endast ske efter medicinsk rådgivning. Patienter eller deras vårdare ska instrueras att kontakta behandlande läkare om patienten utvecklar gastrointestinala symtom som dyspepsi (se avsnitt 4.8).

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantium:
Efter den sista dosen dabigatranetexilat rekommenderas att vänta 12 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium (se avsnitt 4.5).

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat:
Behandling med parenteralt antikoagulantium bör avbrytas och behandling med dabigatranetexilat påbörjas 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid tidpunkten för utsättning vid kontinuerlig behandling (till exempel intravenöst ofraktionerat heparin [UFH]) (se avsnitt 4.5).

Från behandling med dabigatranetexilat till vitamin K-antagonister (VKA): Patienter bör påbörja VKA 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.
Eftersom dabigatranetexilat kan påverka international normalised ratio (INR), återspeglar INR-test effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med dabigatranetexilat. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från VKA till dabigatranetexilat:
Avbryt behandlingen med VKA. Dabigatranetexilat kan ges så snart INR är <2,0.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning.
Kapslarna kan tas med eller utan föda. Kapslarna ska sväljas hela med ett glas vatten, för att underlätta transport till magen.

Patienter bör instrueras att inte öppna kapseln, eftersom detta kan leda till ökad risk för blödning (se avsnitt 5.2 och 6.6).

För pediatriska patienter under 8 år eller äldre patienter som har svårt att svälja eller inte vet hur de ska svälja, finns andra åldersanpassade beredningsformer tillgängliga på marknaden.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår njurfunktionsnedsättning (CrCL <30 ml/min) hos vuxna patienter
- eGFR <50 ml/min/1,73 m^2 hos pediatriska patienter
- Pågående kliniskt signifikant blödning
- Skada eller tillstånd som anses vara en signifikant riskfaktor för större blödning. Detta kan innefatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nylig hjärn- eller ryggradsskada, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar
- Samtidig behandling med andra antikoagulantia, till exempel ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban etc.). Detta såvida det inte specifikt handlar om övergång mellan antikoagulantiabehandlingar (se avsnitt 4.2), när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen eller när UFH ges under kateterablation vid förmaksflimmer (se avsnitt 4.5).
- Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnad.
- Samtidig systemisk behandling med följande starka P-gp-hämmare: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.5).
- Hjärtklaffproteser som fordrar antikoagulationsbehandling (se avsnitt 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för blödning

Dabigatranetexilat bör användas med försiktighet vid tillstånd som innebär en ökad risk för blödning eller vid samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen genom hämning av trombocytaggregation. Blödning kan uppstå var som helst vid behandling. Sök efter blödningsställe vid oförklarad minskning av hemoglobin och/eller hematokrit eller blodtryck.

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel, idarucizumab, tillgängligt för vuxna patienter när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatriska patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran. För vuxna patienter är andra möjliga alternativ färskt helblod eller färskfryst plasma, koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke-aktiverat), rekombinant faktor VIIa eller trombocytkoncentrat (se även avsnitt 4.9).

I kliniska studier var dabigatranetexilat förknippat med högre frekvens av större gastrointestinal blödning. En ökad risk sågs hos äldre (≥75 år) för dosregimen 150 mg två gånger dagligen. Ytterligare riskfaktorer (se även tabell 5) består av samtidig medicinering med trombocytaggregationshämmare såsom klopidogrel och acetylsalicylsyra (ASA) eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) samt vid förekomst av esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux.

Riskfaktorer

Tabell 5 summerar faktorer som kan öka risken för blödning.

Tabell 5: Faktorer som kan öka risken för blödning.

	Riskfaktorer
Farmakodynamiska och kinetiska faktorer	Ålder ≥75 år
Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	Betydande: • Måttlig njurfunktionsnedsättning hos vuxna patienter (CrCL 30-50 ml/min) • Starka P-gp-hämmare (se avsnitt 4.3 och 4.5) • Samtidig administrering med svaga till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor, se avsnitt 4.5) Mindre: • Låg kroppsvikt (<50 kg) hos vuxna patienter
Farmakodynamiska interaktioner (se avsnitt 4.5)	• ASA och andra trombocytaggregationshämmare såsom klopidogrel • NSAID • SSRI eller SNRI • Andra läkemedel som kan påverka hemostas
Sjukdomar/ingrepp som innebär särskilda risker för blödning	• Medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningar • Trombocytopeni eller funktionella trombocytdefekter • Nyligen genomförd biopsi eller större trauma • Bakteriell endokardit • Esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux

Begränsade data finns tillgängliga avseende vuxna patienter <50 kg (se avsnitt 5.2).

Samtidig användning av dabigatranetexilat med P-gp-hämmare har inte studerats hos pediatriska patienter men kan öka risken för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighetsåtgärder och hantering av blödningsrisken

För hantering av blödningskomplikationer, se även avsnitt 4.9.

Nytta-riskbedömning

Förekomst av lesioner, tillstånd, procedurer och/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID, trombocytaggregationshämmare, SSRI och SNRI, se avsnitt 4.5), vilka signifikant ökar risken för större blödning, kräver en noggrann risk-nyttabedömning. Dabigatranetexilat bör enbart ges om fördelarna överväger blödningsriskerna.

Begränsade kliniska data är tillgängliga för pediatriska patienter med riskfaktorer, inklusive patienter med aktiv meningit, encefalit och intrakraniell abscess (se avsnitt 5.1). Dabigatranetexilat bör endast ges till dessa patienter om de förväntade fördelarna överväger blödningsriskerna.

Noggrann klinisk övervakning

Noggrann observation beträffande tecken på blödning eller anemi rekommenderas under hela

behandlingsperioden, särskilt vid förekomst av flera riskfaktorer (se tabell 5 ovan). Särskild försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av dabigatranetexilat och verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp-hämmare), framför allt om blödning förekommer, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.5).
Noggrann observation beträffande tecken på blödning rekommenderas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (se avsnitt 4.5).

Utsättning av dabigatranetexilat

Patienter som utvecklar akut njursvikt måste avbryta behandlingen med dabigatranetexilat (se även avsnitt 4.3).

Om svåra blödningar uppstår måste behandlingen sättas ut, orsaken till blödningen undersökas och användning av det specifikt reverserande läkemedlet (idarucizumab) kan övervägas hos vuxna patienter. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatriska patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

Användning av protonpumpshämmare

Administrering av protonpumpshämmare (PPI) kan övervägas för att förhindra gastrointestinal blödning. När det gäller pediatriska patienter måste rekommendationerna för protonpumpshämmare i den lokala produktinformationen följas.

Koagulationsparametrar på laboratorium

Även om detta läkemedel i allmänhet inte kräver rutinmässig mätning av antikoagulationen kan det vara värdefullt att mäta dabigatranrelaterad antikoagulation för att påvisa överdrivet hög exponering av dabigatran i närvaro av andra riskfaktorer.
Test av utspädd trombintid (diluted thrombin time, dTT), koagulationstid för ecarin (ecarin clotting time, ECT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) kan bidra med användbar information, men resultaten bör tolkas med försiktighet på grund av variabilitet mellan tester (se avsnitt 5.1).
INR-testet (international normalised ratio) är inte tillförlitligt för patienter som använder dabigatranetexilat, och falskt positiva INR-stegringar har rapporterats. Därför bör INR-test inte utföras.

Tabell 6 visar gränsvärden vid dalvärde för koagulationstest för vuxna patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk. Respektive gränsvärden för pediatriska patienter är inte kända (se avsnitt 5.1).

Tabell 6: Gränsvärden vid dalvärde för koagulationstest för vuxna patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk.

Test (dalvärde)	Indikation	
	Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi	Strokeprevention vid förmaksflimmer och DVT/LE
dTT [ng/ml]	>67	>200
ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	Inga data	>3
aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	>1,3	>2
INR	Bör ej utföras	Bör ej utföras

Fibrinolytisk behandling av akut ischemisk stroke

Fibrinolytisk behandling av akut ischemisk stroke kan övervägas för patienter vars värden för dTT, ECT eller aPTT inte överskrider det lokala referensvärdets övre gräns för normalvärde (ULN).

Kirurgi och ingrepp

Patienter som behandlas med dabigatranetexilat som genomgår kirurgi eller invasiva procedurer har en ökad blödningsrisk. Därför kan kirurgiska ingrepp kräva tillfällig utsättning av dabigatranetexilat.

Patienter kan fortsätta använda dabigatranetexilat under elkonvertering. Det finns inga data tillgängliga för behandling med dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen hos patienter som genomgår kateterablation för förmaksflimmer (se avsnitt 4.2).

Försiktighet bör iakttas när behandlingen sätts ut tillfälligt inför ingrepp då antikoagulationsövervakning behövs. Dabigatranclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion kan ta längre tid (se avsnitt 5.2). Detta bör beaktas före alla ingrepp. I sådana fall kan ett koagulationstest (se avsnitt 4.4 och 5.1) hjälpa till att avgöra om hemostasen fortfarande är nedsatt.

Akut kirurgi eller brådskande procedurer

Dabigatranetexilat bör sättas ut tillfälligt. Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs hos vuxna patienter.
Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatriska patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

Reversering av dabigatranbehandlingen utsätter patienterna för den risk för tromboembolism som är knuten till deras bakomliggande sjukdom. Behandling med dabigatranetexilat kan återinsättas 24 timmar efter administrering av idarucizumab, om patienten är kliniskt stabil och adekvat hemostas har uppnåtts.

Subakut kirurgi/procedurer

Dabigatranetexilat bör sättas ut tillfälligt. Det kirurgiska ingreppet/proceduren bör om möjligt skjutas upp till minst 12 timmar efter senaste dosen. Om kirurgi inte kan senareläggas kan det föreligga en ökad blödningsrisk. Risken för blödning bör vägas mot hur brådskande proceduren är.

Elektiv kirurgi

Dabigatranetexilat bör om möjligt sättas ut minst 24 timmar före invasiva eller kirurgiska procedurer. Överväg att sätta ut dabigatranetexilat 2-4 dagar före kirurgi hos patienter med förhöjd blödningsrisk eller vid större operationer där fullständig hemostas kan krävas.

Tabell 7 summerar riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos vuxna patienter.

Tabell 7: Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp för vuxna patienter

Njurfunktion (CrCL, ml/min)	Uppskattad halveringstid (timmar)	Dabigatranetexilat bör sättas ut inför elektiv kirurgi	
		Hög blödningsrisk eller omfattande kirurgi	Normal risk
≥80	~ 13	2 dagar före	24 timmar före
≥50-<80	~ 15	2-3 dagar före	1-2 dagar före
≥30-<50	~ 18	4 dagar före	2-3 dagar före (>48 timmar)

Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos pediatriska patienter summeras i tabell 8.

Tabell 8: Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos pediatriska patienter

Njurfunktion (eGFR i ml/min/1,73 m^2)	Sätt ut dabigatran före elektiv kirurgi
>80	24 timmar före
50 – 80	2 dagar före
<50	Dessa patienter har inte studerats (se avsnitt 4.3).

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunktion

Procedurer såsom spinalanestesi kan kräva fullständig hemostatisk funktion.

Risken för spinalt eller epiduralt hematom kan vara ökad vid traumatisk eller upprepad punktion samt vid förlängd användning av epiduralkatetrar. Efter att katetern tagits bort bör åtminstone 2 timmar förflyta innan den första dosen dabigatranetexilat administreras. Täta observationer av neurologiska tecken och symtom på spinalt eller epiduralt hematom krävs för dessa patienter.

Postoperativ fas

Behandling med dabigatranetexilat bör återupptas/påbörjas så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen tillåter det och adekvat hemostas har uppnåtts.

Patienter med blödningsrisk eller patienter som riskerar överexponering av dabigatran, i synnerhet patienter med nedsatt njurfunktion (se även tabell 5), bör behandlas med försiktighet. (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Patienter för vilka kirurgi medför hög mortalitetsrisk och som har inneboende riskfaktorer för tromboemboliska händelser

Det finns begränsade data avseende effekt och säkerhet för dabigatranetexilat vid användning till denna patientgrupp varför de ska behandlas med försiktighet.

Kirurgi vid höftfrakturer

Det finns inga data beträffande behandling med dabigatranetexilat vid operation av höftfrakturer. Denna behandling rekommenderas därför inte.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med förhöjda leverenzymer >2 gånger övre gränsen för normalvärdet exkluderades i huvudstudierna. Ingen behandlingserfarenhet finns tillgänglig för denna undergrupp av patienter, varför behandling med dabigatranetexilat inte rekommenderas till denna population. Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas ha påverkan på överlevnad är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Interaktion med P-gp-inducerare

Samtidig administrering av P-gp-inducerare förväntas minska plasmakoncentrationer av dabigatran och bör undvikas (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat dabigatranetexilat rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipinantikroppar och anti– beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya

trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Hjärtinfarkt

I fas III-studien RE-LY (strokeprevention vid förmaksflimmer, se avsnitt 5.1) var den totala förekomsten av hjärtinfarkt 0,82 % per år för dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen, 0,81 % per år för dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen respektive 0,64 % per år för warfarin, en ökning av relativ risk för dabigatran på 29 % och 27 % jämfört med warfarin. Den största absoluta risken för hjärtinfarkt sågs i följande undergrupper med jämförbar relativ risk, oberoende av terapi: patienter med tidigare hjärtinfarkt, patienter ≥65 år med antingen diabetes eller hjärtkärlsjukdom, patienter med ejektionsfraktion i vänster kammare <40 % och patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning. Vidare sågs en högre risk för hjärtinfarkt hos patienter som samtidigt behandlades med ASA plus klopidogrel eller enbart klopidogrel.

I de tre DVT/LE fas III-studierna med aktiv kontroll rapporterades en högre frekvens av hjärtinfarkt hos patienter som fick dabigatranetexilat än hos de som fick warfarin: 0,4 % jämfört med 0,2 % i korttidsstudierna RE-COVER och RE-COVER II; och 0,8 % jämfört med 0,1 % i långtidsstudien RE-MEDY. Ökningen var statistiskt signifikant i denna studie (p = 0,022).

I RE-SONATE-studien som jämförde dabigatranetexilat mot placebo var förekomsten av hjärtinfarkt 0,1 % hos patienter som fick dabigatranetexilat och 0,2 % hos patienter som fick placebo.

Patienter med aktiv cancer (DVT/LE, pediatrisk VTE)

Säkerhet och effekt har inte fastställts för DVT/LE-patienter med aktiv cancer. Det finns begränsade data om effekt och säkerhet för pediatriska patienter med aktiv cancer.

Pediatrisk population

För vissa mycket specifika pediatriska patienter, t.ex. patienter med tunntarmssjukdom där absorptionen kan påverkas, ska användning av ett antikoagulantium med parenteral administreringsväg övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktion mellan läkemedels transport genom vävnaderna

Dabigatranetexilat är ett substrat för transportproteinet P-gp. Samtidig användning av P-gp-hämmare (se tabell 9) förväntas öka plasmakoncentrationer av dabigatran.

Noggrann klinisk övervakning (beträffande tecken på blödning eller anemi) krävs när dabigatran ges tillsammans med starka P-gp-hämmare, om inte annat angivits särskilt. I kombination med vissa P-gp-hämmare kan dossänkningar vara nödvändiga (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 och 5.1).

Tabell 9: Interaktion mellan läkemedels transport genom vävnaderna

P-gp-hämmare	
Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)	
Ketokonazol	Ketokonazol ökade dabigatrans totala $AUC_{0-\infty}$- och C_{max}-värden med 2,38 respektive 2,35 gånger efter en oral singeldos på 400 mg. Vid upprepad oral dosering med ketokonazol 400 mg en gång dagligen ökade värdena 2,53 respektive 2,49 gånger.

Dronedaron	När dabigatranetexilat och dronedaron gavs samtidigt ökade AUC0-∞- och C_{max}-värden för dabigatran totalt med 2,4 respektive 2,3 gånger efter upprepade doser av dronedaron 400 mg två gånger dagligen och 2,1 respektive 1,9 gånger efter en enstaka dos på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Baserat på *in vitro*-resultat kan en liknande effekt som med ketokonazol förväntas.
Glekaprevir/ pibrentasvir	Samtidig användning av dabigatranetexilat med den fasta doskombinationen av P-gp-hämmarna glekaprevir/pibrentasvir har visats öka exponeringen av dabigatran vilket kan öka risken för blödning.
Samtidig användning rekommenderas inte	
Takrolimus	Takrolimus har *in vitro* visat en liknande nivå av hämmande effekt på P-gp som den som visats för itrakonazol och ciklosporin. Dabigatranetexilat har inte studerats kliniskt tillsammans med takrolimus. Dock finns begränsade kliniska data för ett annat P-gp-substrat (everolimus) som tyder på att hämning av P-gp med takrolimus är svagare än det som observerats med starka hämmare av P-gp.
Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning (se avsnitt 4.2 och 4.4)	
Verapamil	När dabigatranetexilat (150 mg) administrerades samtidigt med oralt verapamil, ökade C_{max} och AUC för dabigatran men storleken av ändringen skiftade beroende på tidpunkt för administrering och beredningen av verapamil (se avsnitt 4.2 och 4.4). Den största ökningen av dabigatranexponering sågs vid första dosen av verapamil i en beredning med omedelbar frisättning administrerat en timme före intag av dabigatranetexilat (ökning av C_{max} med cirka 2,8 gånger och AUC med cirka 2,5 gånger). Denna effekt minskade vid administrering av en beredning med modifierad frisättning (ökning av C_{max} med cirka 1,9 gånger och AUC med cirka 1,7 gånger) eller vid administrering av flera doser verapamil (ökning av C_{max} med cirka 1,6 gånger och AUC med cirka 1,5 gånger). Ingen betydelsefull interaktion sågs då verapamil gavs 2 timmar efter
	dabigatranetexilat (ökning av C_{max} med cirka 1,1 gånger och AUC med cirka 1,2 gånger). Detta förklaras av att dabigatran absorberas fullständigt inom 2 timmar.
Amiodaron	När dabigatranetexilat administrerades samtidigt med en oral singeldos av 600 mg amiodaron, var absorptionsgraden och absorptionshastigheten för amiodaron och dess aktiva metabolit DEA i stort sett oförändrade. AUC och C_{max} för dabigatran ökade 1,6 gånger respektive 1,5 gånger. Med tanke på den långa halveringstiden för amiodaron kan risken för en interaktion kvarstå veckor efter utsättning av amiodaron (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Kinidin	Kinidin gavs i 200 mg-doser varannan timme upp till en totaldos på 1 000 mg. Dabigatranetexilat gavs två gånger dagligen i tre dagar i rad, på den tredje dagen antingen med eller utan kinidin. $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max, ss}$ för dabigatran ökade med i genomsnitt 1,53 gånger respektive 1,56 gånger med samtidig kinidindosering (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Klaritromycin	När klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) administrerades tillsammans med dabigatranetexilat till friska frivilliga försökspersoner, sågs en ökning av AUC med cirka 1,19 gånger och C_{max} med cirka 1,15 gånger.

Tikagrelor	När en singeldos på 75 mg dabigatranetexilat gavs samtidigt med en laddningsdos på 180 mg tikagrelor ökade dabigatrans AUC och C_{max} 1,73 gånger respektive 1,95 gånger. Efter upprepade doser av tikagrelor 90 mg två gånger dagligen är den ökade exponeringen av dabigatran 1,56 gånger respektive 1,46 gånger. Samtidig administrering av en laddningsdos med 180 mg tikagrelor och 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state) ökade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran 1,49 gånger respektive 1,65 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt. När en laddningsdos med 180 mg tikagrelor gavs 2 timmar efter 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state), reducerades ökningen av $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran till 1,27 gånger respektive 1,23 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt. Detta uppdelade intag är det som rekommenderas vid behandlingsstart med en laddningsdos tikagrelor. Samtidig administrering med 90 mg tikagrelor två gånger dagligen (underhållsdos) och 110 mg dabigatranetexilat ökade de justerade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran 1,26 gånger respektive 1,29 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt.
Posakonazol	Posakonazol hämmar också P-gp till viss del, men har inte studerats kliniskt. Försiktighet bör iakttas när dabigatranetexilat administreras samtidigt med posakonazol.
Inducerare av P-gp	
Samtidig användning bör undvikas.	
t.ex. rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin eller fenytoin	Samtidig administrering förväntas minska dabigatrankoncentrationer. Premedicinering av induceraren rifampicin vid doser på 600 mg en gång dagligen i sju dagar minskade maximal plasmakoncentration och total exponering av dabigatran med 65,5 % respektive 67 %. Den inducerande effekten avklingade vilket resulterade i att dabigatranexponeringen var nära referensnivåer vid dag sju efter utsättning av rifampicin. Efter ytterligare sju dagar sågs ingen ytterligare ökning av biotillgängligheten.
Proteashämmare såsom ritonavir	
Samtidig användning rekommenderas inte	
t.ex. ritonavir och dess kombinationer med andra proteashämmar e	De påverkar P-gp (antingen som hämmare eller inducerare). Dessa har inte studerats tillsammans med dabigatranetexilat, varför samtidig användning med dabigatranetexilat inte rekommenderas.
P-gp-substrat	
Digoxin	När dabigatranetexilat gavs samtidigt med digoxin i en studie på 24 friska försökspersoner observerades inte några förändringar av digoxin och inga kliniskt relevanta skillnader i dabigatranexponeringen.

Antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande läkemedel

Det finns ingen eller begränsad erfarenhet från följande behandlingar, som vid samtidig användning av

dabigatranetexilat kan öka risken för blödning: antikoagulantia såsom ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH), och heparinderivat (fondaparinux, desirudin), trombolytiska läkemedel och vitamin K-antagonister, rivaroxaban eller andra perorala antikoagulantia (se avsnitt 4.3) och trombocytaggregationshämmande läkemedel såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran och sulfinpyrazon (se avsnitt 4.4).

Från de data som samlades in i fas III-studien RE-LY (se avsnitt 5.1) observerades att samtidig användning av andra orala eller parenterala antikoagulantia ökar risken för större blödning både för dabigatranetexilat och warfarin med ungefär 2,5 gånger, i huvudsak i samband med byte från ett antikoagulantium till ett annat (se avsnitt 4.3). Dessutom, samtidig användning av trombocytaggregationshämmande läkemedel, ASA eller klopidogrel ungefär fördubblade blödningsfrekvensen för både dabigatranetexilat och warfarin (se avsnitt 4.4).

UFH kan administreras i doser som krävs för att hålla en central venös eller arteriell kateter öppen eller under kateterablation vid förmaksflimmer (se avsnitt 4.3).

Tabell 10: Interaktioner med antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande läkemedel

NSAID	NSAID givet som tillfällig analgesi har inte förknippats med någon ökad blödningsrisk tillsammans med dabigatranetexilat. I RE-LY-studien sågs kronisk användning av NSAID öka risken för blödning med ungefär 50 % för både dabigatranetexilat och warfarin.
Klopidogrel	Hos unga frivilliga män, resulterade samtidig administrering av dabigatranetexilat och klopidogrel inte till någon ytterligare förlängning av kapillär blödningstid jämfört med klopidogrel i monoterapi. Dessutom förblev $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran samt koagulationsparametrar (som effektmått för dabigatran) eller hämning på trombocytaggregation (som effektmått för klopidogrel) i huvudsak oförändrade när kombinationsbehandling jämfördes med respektive monoterapi. Med en laddningsdos på 300 mg eller 600 mg klopidogrel ökade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran med omkring 30-40 % (se avsnitt 4.4).
ASA	Samtidig administrering av ASA och 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen kan öka blödningsrisken från 12 % till 18 % med 81 mg ASA, respektive till 24 % med 325 mg ASA (se avsnitt 4.4).
LMWH	Samtidig användning av LMWH såsom enoxaparin och dabigatran har inte undersökts specifikt. Efter byte från tredagarsbehandling med 40 mg enoxaparin givet subkutant en gång dagligen, var dabigatranexponeringen något lägre 24 timmar efter sista enoxaparindosen än efter administrering av enbart dabigatranetexilat (singeldos på 220 mg). En högre anti-FXa/FIIA-aktivitet observerades efter administrering av dabigatranetexilat efter förbehandling med enoxaparin jämfört med enbart dabigatranetexilatbehandling. Detta anses bero på en carry-overeffekt vid enoxaparinbehandling och anses inte vara kliniskt relevant. Övriga dabigatranrelaterade antikoagulationstester ändrades inte signifikant av förbehandlingen med enoxaparin.

Övriga interaktioner

Tabell 11: Övriga interaktioner

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller selektiva serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)	
SSRI, SNRI	SSRI och SNRI ökade blödningsrisken i alla behandlingsgrupper i RE-LY.
Substanser som påverkar pH i magsäcken	

Pantoprazol	När dabigatranetexilat administrerades samtidigt med pantoprazol, observerades en minskning av AUC för dabigatran med ca 30 %. Pantoprazol och andra protonpumpshämmare (PPI) administrerades samtidigt med dabigatranetexilat i kliniska studier men samtidig PPI-användning verkade inte minska dabigatranetexilats effekt.
Ranitidin	Administrering av ranitidin samtidigt med dabigatranetexilat ledde inte till några kliniskt relevanta effekter på absorptionsgraden för dabigatran.

Interaktioner som har samband med den metabola profilen för dabigatranetexilat och dabigatran

Dabigatranetexilat och dabigatran metaboliseras inte av cytokrom P450-systemet och har ingen effekt *in vitro* på humana cytokrom P450-enzymer. Därför förväntas inga relaterade läkemedelsinteraktioner med dabigatran.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida under behandling med Dabigatran etexilate Zentiva.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av dabigatranetexilat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd.

Gravida kvinnor ska inte behandlas med Dabigatran etexilate Zentiva om det inte är helt nödvändigt.

Amning

Det finns inga kliniska data beträffande effekten av dabigatran på barn som ammas. Amning ska avbrytas under behandling med Dabigatran etexilate Zentiva.

Fertilitet

Inga uppgifter för människa finns tillgängliga.

I djurstudier observerades en effekt på honors fertilitet i form av minskning av implantationer och en ökning av preimplantationförlust vid 70 mg/kg (motsvarande femfaldigt högre plasmanivåer jämfört med patienter). Inga övriga effekter på fertilitet hos honor observerades. Fertilitet hos hanar påverkades inte. Vid doser toxiska för mödrarna (motsvarande fem- till tiofaldigt högre plasmanivåer jämfört med patienter) sågs en minskning av fostervikt och embryofetal viabilitet vid sidan av en ökning av fetal variation observerades hos råtta och kanin. I den pre- och postnatala studien observerades en ökning av den fetala mortaliteten vid doser som var toxiska för mödrarna (vid doser motsvarande 4 gånger högre plasmakoncentration än den som setts hos patient).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dabigatranetexilat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dabigatranetexilat har utvärderats i kliniska prövningar på totalt cirka 64 000 patienter, varav cirka 35 000 patienter behandlades med dabigatranetexilat.
Totalt upplevde omkring 9 % av patienterna som behandlades efter elektiv höft- eller knäledsoperation (korttidsbehandling i upp till 42 dagar), 22 % av patienterna som fick preventiv behandling av stroke och systemisk embolism vid förmaksflimmer (långtidsbehandling i upp till tre år), 14 % av patienterna som behandlades för DVT/LE och 15 % av patienterna som behandlades förebyggande mot DVT/LE biverkningar.

De händelser som rapporterades oftast var blödningar som förekom hos ca 14 % av patienterna vid korttidsbehandling efter elektiv höft- eller knäprotesoperation, hos 16,6 % hos patienterna med förmaksflimmer som fick förebyggande långtidsbehandling mot stroke och systemisk embolism och hos 14,4 % av de vuxna patienter som behandlades för DVT/LE. Vidare förekom blödning hos 19,4 % av patienterna i den DVT/LE-förebyggande studien, RE-MEDY (vuxna patienter), och hos 10,5 % av patienterna i den DVT/LE-förebyggande RE-SONATE-studien (vuxna patienter).

Eftersom patientpopulationerna för de tre olika indikationerna inte är jämförbara och blödningshändelser drabbar olika organsystem, följer en summerande beskrivning, i tabeller 13-17 nedan, av större blödning och blödning fördelat per indikation.

Större eller allvarlig blödning kan uppstå, även om frekvensen var låg i kliniska prövningar, och kan oberoende av lokalisering vara invalidiserande, livshotande eller till och med dödlig.

Tabell över biverkningar

Tabell 12 visar biverkningar som identifierats från studier och från uppföljning av läkemedlet efter godkännandet för indikationerna primär VTE-profylax efter höft- eller knäprotesoperation, prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med hjärtflimmer, DVT/LE-behandling och förebyggande av DVT/LE. De redovisas under olika rubriker för systemorganklass (SOC) och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 12: Biverkningar

	Frekvens		
Organklass/föredragen term	Primär VTE-prevention efter höft- eller knäprotesoperation	Prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer	DVT/LE behandling och förebyggande av DVT/LE
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Minskat hemoglobin	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Trombocytopeni	Sällsynta	Mindre vanliga	Sällsynta
Minskat hematokrit	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Neutropeni	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Agranulocytos	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			

Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Utslag	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Pruritus	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Angioödem	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Urtikaria	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Bronkialspasm	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet			
Intrakraniell blödning	Sällsynta	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodkärl			
Hematom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sårblödning	Mindre vanliga	-	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			
Näsblödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hemoptys	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen			
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Buksmärta	Sällsynta	Vanliga	Mindre vanliga
Diarré	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Dyspepsi	Sällsynta	Vanliga	Vanliga
Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Hemorrojdblödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magsår inklusive sår i esofagus	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Gastroesofagit	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Kräkning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sväljsvårigheter	Sällsynta	Mindre vanliga	Sällsynta
Lever och gallvägar			
Avvikande leverfunktioner/ leverfunktionstest	Vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt ALAT	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt ASAT	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymer	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad			
Hudblödning	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Alopeci	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Hemartros	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar			
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Blödning vid injektionsstället	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Blödning vid kateter	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Blodblandad flytning	Sällsynta	-	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			

Traumatisk blödning	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsstället	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Postoperativt hematom	Mindre vanliga	-	-
Postoperativ blödning	Mindre vanliga	-	
Postoperativ anemi	Sällsynta	-	-
Sekretion efter ingrepp	Mindre vanliga	-	-
Sårsekretion	Mindre vanliga	-	-
Kirurgiska och medicinska åtgärder			
Sårdränering	Sällsynta	-	-
Sårdränering efter ingrepp	Sällsynta	-	-

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningsreaktioner

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användning av dabigatranetexilat vara förknippad med en ökad risk för ockult eller overt blödning från vävnader och organ. Tecknen, symtomen och svårighetsgraden (inklusive dödsfall) varierar enligt blödningens och/eller anemins lokalisering, allvarlighetsgrad och omfattning. I de kliniska prövningarna sågs slemhinneblödningar (t.ex. gastrointestinala, urogenitala) oftare under långtidsbehandling med dabigatranetexilat jämfört med VKA-behandling. Utöver adekvat klinisk övervakning är därmed testning av hemoglobin/hematokrit på laboratorium värdefullt för att påvisa okult blödning. Risken för blödningar kan vara högre i vissa patientgrupper, t.ex. patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och/eller på samtidig behandling som påverkar hemostas eller starka P-gp-hämmare (se avsnitt 4.4 Risk för blödning). Blödningskomplikationer kan manifesteras som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock.

Kända blödningskomplikationer såsom kompartmentsyndrom och akut njursvikt på grund av hypoperfusion och antikoagulantiarelaterad nefropati hos patienter med predisponerande riskfaktorer har rapporterats för dabigatranetexilat. Risken för blödning ska därför beaktas vid utvärdering av tillståndet hos alla patienter som får antikoagulationsbehandling. Ett specifikt reverserande läkemedel för dabigatran, idarucizumab, finns tillgängligt för vuxna i händelse av okontrollerad blödning (se avsnitt 4.9).

Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

Tabell 13 visar antal (%) patienter som erfar blödningsbiverkning under den behandlingsperiod som de får profylaktisk behandling mot VTE i de två pivotala kliniska prövningarna, sorterat per dos.

Tabell 13: Antal (%) patienter som erfar blödningsbiverkning

	Dabigatranetexilat 150 mg en gång dagligen N (%)	Dabigatranetexilat 220 mg en gång dagligen N (%)	Enoxaparin N (%)
Behandlade	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Större blödning	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Blödning av något slag	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer

Tabell 14 visar blödningshändelser fördelat på större blödning och blödning i den pivotala studien som utvärderade prevention av tromboembolisk stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer.

Tabell 14: Blödningshändelser i en studie som utvärderade prevention av tromboembolisk stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
Större blödning	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniell blödning	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Gastrointestinal blödning	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Fatal blödning	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Mindre blödning	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Blödning av något slag	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Försökspersoner randomiserade till dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen eller 150 mg två gånger dagligen hade signifikant lägre risk för livshotande blödning och intrakraniell blödning jämfört med warfarin [$p < 0,05$]. Båda dosstyrkorna av dabigatranetexilat hade också en statistiskt signifikant lägre total blödningsfrekvens. Försökspersoner randomiserade till dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen hade en signifikant lägre risk för större blödningar jämfört med warfarin (riskkvot 0,81 [$p = 0,0027$]). Försökspersoner som randomiserades till dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen hade signifikant högre risk för större gastrointestinala blödningar jämfört med warfarin (riskkvot 1,48 [$p = 0,0005$]. Denna effekt sågs framför allt hos patienter ≥75 år.
Den kliniska nyttan av dabigatran i avseendet prevention av stroke och systemisk embolism samt minskad risk för intrakraniell blödning jämfört med warfarin kvarstår för individuella undergrupper, till exempel njurfunktionsnedsättning, ålder, samtidig användning av trombocytaggregationshämmare eller P-gp-hämmare. Även om vissa patientundergrupper får ökad risk för allvarlig blödning på grund av behandling med ett antikoagulantium, så är den större blödningsrisken med dabigatran orsakad av gastrointestinal blödning, vilket vanligtvis uppstår inom de första 3-6 månaderna efter insättning av behandling med dabigatranetexilat.

Behandling av DVT och LE, och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna

Tabell 15 visar blödningshändelser i de poolade pivotala studierna RE-COVER och RE-COVER II som utvärderade behandling av DVT och LE. I de poolade studierna var de primära säkerhetsmåtten större blödning, större eller kliniskt relevant blödning samt blödning av något slag, signifikant lägre än för warfarin vid en nominell alfanivå på 5 %.

Tabell 15: Blödningshändelser i studierna RE-COVER och RE-COVER II som utvärderade behandling av DVT och LE

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin	Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)
Patienter inkluderade i säkerhetsanalys	2 456	2 462	
Större blödningshändelser	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Intrakraniell blödning	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Större gastrointestinal blödning	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Livshotande blödning	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Blödning av något slag	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)

Gastrointestinal blödning av något slag	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Blödningshändelser för båda behandlingarna räknades från första intag av dabigatranetexilat eller warfarin efter avslutad parenteral behandling (endast den orala behandlingsperioden). Detta inkluderar alla blödningshändelser som inträffade under behandling med dabigatranetexilat. Alla blödningshändelser som inträffade under warfarinbehandling inkluderades, utom de som inträffade under den period där warfarin- och parenteral behandling överlappade.

Tabell 16 visar blödningar i den pivotala RE-MEDY-studien som utvärderade förebyggande av DVT och LE. Vissa blödningshändelser (större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar; blödning av något slag) var signifikant lägre vid en nominell alfanivå på 5 % hos patienter som fått dabigatranetexilat i jämförelse med de som fått warfarin.

Tabell 16: Blödningshändelser i RE-MEDY studien som utvärderade förebyggande av DVT och LE

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin	Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)
Behandlade patienter	1 430	1 426	
Större blödningshändelser	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Intrakraniell blödning	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Kan ej beräknas*
Större gastrointestinal blödning	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Kan ej beräknas*
Livshotande blödning	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Kan ej beräknas*
Större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Blödning av något slag	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Gastrointestinal blödning av något slag	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87, 2,20)

* Riskkvot kan inte uppskattas då händelse inte förekom i någon kohort eller behandling

Tabell 17 visar blödningshändelser i den pivotala studien RE-SONATE som utvärderade förebyggande av DVT och LE. Frekvensen av kombinationen större blödningar/kliniskt relevanta blödningar samt frekvensen av blödning av något slag var signifikant lägre vid en nominell alfanivå på 5 % hos patienter som fått placebo i jämförelse med de som fått dabigatranetexilat.

Tabell 17: Blödningshändelser i studien RE-SONATE som utvärderade förebyggande av DVT och LE

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Riskkvot i jämförelse med placebo (95 % KI)
Behandlade patienter	684	659	
Större blödningshändelser	2 (0,3 %)	0	Kan ej beräknas*
Intrakraniell blödning	0	0	Kan ej beräknas*
Större gastrointestinal blödning	2 (0,3 %)	0	Kan ej beräknas*
Livshotande blödning	0	0	Kan ej beräknas*

Större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Blödning av något slag	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Gastrointestinal blödning av något slag	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46, 12,27)

*Riskkvot kan inte uppskattas då det inte fanns någon händelse i någon behandling

Agranulocytos och neutropeni

Agranulocytos och neutropeni har rapporterats i mycket sällsynta fall under användning av dabigatranetexilat efter godkännandet för försäljning. Eftersom biverkningarna som rapporterats efter godkännandet för försäljning är från en population av obestämd storlek går det inte att fastställa frekvenserna på ett tillförlitligt sätt. Rapporteringsfrekvensen uppskattades som 7 händelser per 1 miljon patientår för agranulocytos och 5 händelser per 1 miljon patientår för neutropeni.

Pediatrisk population

Säkerheten för dabigatranetexilat vid behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriska patienter studerades i två fas III-prövningar (DIVERSITY och 1160.108). Totalt behandlades 328 pediatriska patienter med dabigatranetexilat. Patienterna fick ålders- och viktjusterade doser i en åldersanpassad beredning av dabigatranetexilat.

Totalt sett förväntas säkerhetsprofilen hos barn vara densamma som hos vuxna.

Biverkningar drabbade totalt 26 % av de pediatriska patienter som behandlades med dabigatranetexilat för VTE eller för profylax av återkommande VTE.

Tabell över biverkningar

Tabell 18 visar de biverkningar som identifierats från studierna av behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriska patienter. De redovisas under olika rubriker för systemorganklass (SOC) och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 18: Biverkningar

	Frekvens
Organklass/föredragen term	behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriska patienter
Blodet och lymfsystemet	
Anemi	Vanliga
Minskat hemoglobin	Mindre vanliga
Trombocytopeni	Vanliga
Minskat hematokrit	Mindre vanliga
Neutropeni	Mindre vanliga
Agranulocytos	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	
Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga
Utslag	Vanliga
Pruritus	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
Angioödem	Ingen känd frekvens
Urtikaria	Vanliga

Bronkialspasm	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	
Intrakraniell blödning	Mindre vanliga
Blodkärl	
Hematom	Vanliga
Blödning	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Näsblödning	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga
Buksmärta	Mindre vanliga
Diarré	Vanliga
Dyspepsi	Vanliga
Illamående	Vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga
Hemorrojdblödning	Ingen känd frekvens
Magsår inklusive sår i esofagus	Ingen känd frekvens
Gastroesofagit	Mindre vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Vanliga
Kräkning	Vanliga
Sväljsvårigheter	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	
Avvikande leverfunktioner/ leverfunktionstest	Ingen känd frekvens
Förhöjt ALAT	Mindre vanliga
Förhöjt ASAT	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymer	Vanliga
Hyperbilirubinemi	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Hudblödning	Mindre vanliga
Alopeci	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Hemartros	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Blödning vid injektionsstället	Ingen känd frekvens
Blödning vid kateter	Ingen känd frekvens
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Traumatisk blödning	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsstället	Ingen känd frekvens

Blödningsreaktioner

I de två fas III-prövningarna för indikationen behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriska patienter drabbades totalt 7 patienter (2,1 %) av en större blödningshändelse, 5 patienter (1,5 %) av en kliniskt relevant icke större blödningshändelse och 75 patienter (22,9 %) av en mindre blödningshändelse. Frekvensen av blödningshändelser var totalt sett högre i den äldsta åldersgruppen (12 till < 18 år: 28,6 %) än i de yngre åldersgrupperna (födseln till < 2 år: 23,3 %; 2 till < 12 år: 16,2 %). Oavsett lokalisering kan en större eller allvarlig blödning leda till funktionsnedsättande, livshotande eller till och med dödligt utfall.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Högre doser av dabigatranetexilat än de rekommenderade utsätter patienten för ökad blödningsrisk.

Vid misstanke om en överdosering kan koagulationstester vara av värde för att bedöma blödningsrisken (se avsnitt 4.4 och 5.1). Ett kalibrerat kvantitativt dTT-test eller upprepade dTT-mätningar gör det möjligt att förutsäga hur lång tid det tar tills en viss nivå av dabigatran nås (se avsnitt 5.1) även om ytterligare åtgärder initierats, exempelvis dialys.

Vid för hög nivå av antikoagulation kan behandlingsavbrott av dabigatranetexilat krävas. Eftersom dabigatran huvudsakligen utsöndras via njurarna måste adekvat diures upprätthållas. Eftersom proteinbindningsgraden är låg kan dabigatran dialyseras; från de kliniska studierna finns begränsad klinisk erfarenhet som visar användbarheten av detta tillvägagångssätt (se avsnitt 5.2).

Hantering av blödningskomplikationer

Om blödningskomplikationer uppträder, måste behandlingen med dabigatranetexilat sättas ut och orsaken till blödningen undersökas. Det är upp till läkaren att utifrån den kliniska situationen avgöra vilken stödjande behandling som är lämplig att sätta in, såsom kirurgisk hemostas och volymersättning.

Vid situationer när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs hos vuxna patienter finns ett specifikt reverserande läkemedel tillgängligt (idarucizumab) som motverkar dabigatrans farmakodynamiska effekt. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatriska patienter (se avsnitt 4.4).

Koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke aktiverat) eller rekombinant faktor VIIa kan beaktas. Det finns vissa experimentella belägg för att dessa läkemedel skulle kunna användas för att reversera dabigatrans antikoagulationseffekt, men data som visar användbarheten i kliniska situationer eller möjlig risk för protrombotiska effekter är dock mycket begränsade. Koagulationstester kan bli otillförlitliga efter administrering av föreslagna koagulationsfaktorkoncentrat. Försiktighet bör iakttas vid tolkning av dessa tester. Administrering av trombocytkoncentrat bör övervägas vid konstaterad trombocytopeni eller då långtidsverkande trombocythämmande läkemedel har använts. All symtomatisk behandling bör ges enligt läkarens bedömning.

Vid större blödningar bör koagulationsexpert konsulteras, om sådan finns tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antikoagulantia, direkt trombinhämmande medel, ATC-kod: B01AE07.

Verkningsmekanism

Dabigatranetexilat är en liten *pro drug*-molekyl utan farmakologisk aktivitet. Efter oral administrering

absorberas dabigatranetexilat snabbt och konverteras till dabigatran genom esteraskatalyserad hydrolys i plasma och lever. Dabigatran är en potent, kompetitiv, reversibel direkt trombinhämmare och står för den huvudsakliga aktiviteten i plasma.
Eftersom trombin (serinproteas) möjliggör omvandlingen av fibrinogen till fibrin i koagulationskaskaden, leder hämning av trombin till att utvecklingen av tromboser förhindras. Dabigatran hämmar fritt trombin, fibrinbundet trombin och trombininducerad trombocytaggregation.

Farmakodynamisk effekt

Djurstudier *in vivo* och *ex vivo* har visat antitrombotisk effekt och antikoagulerande aktivitet av dabigatran efter intravenös administrering och av dabigatranetexilat efter oral administrering i olika trombosmodeller på djur.

Det finns ett klart samband mellan plasmakoncentration av dabigatran och graden av antikoagulationseffekt baserat på fas II-studier. Dabigatran förlänger trombintid (TT), ECT och aPTT.

Det kalibrerade kvantitativa testet för utspädd trombintid (dTT) ger en uppskattning av plasmakoncentrationen för dabigatran som kan jämföras mot förväntade plasmakoncentrationer av dabigatran. När det kalibrerade dTT-testet ger en plasmakoncentration av dabigatran vid eller under kvantifieringsgränsen, ska ytterligare koagulationstest som TT, ECT eller aPTT, övervägas.

ECT kan erbjuda en direkt mätning av aktiviteten hos direkta trombinhämmare.

aPTT-testet finns allmänt tillgängligt och erbjuder ett ungefärligt utslag på hur kraftig antikoagulationseffekt som uppnåtts med dabigatran. Dock har aPTT-testet begränsad känslighet och är inte lämpat för exakt kvantifiering av antikoagulationseffekt, framför allt inte vid höga plasmakoncentrationer av dabigatran. Även om höga aPTT-värden bör tolkas försiktig tyder ett högt aPTT-värde på en antikoagulationseffekt hos patienten.

Ett allmänt antagande är att dessa mått på antikoagulationsaktivitet kan spegla dabigatrannivåer och kan erbjuda vägledning för bedömning av blödningsrisken, det vill säga att överskridande av den 90:e percentilen av dalvärden för dabigatran eller en koagulationsanalys såsom aPTT uppmätt vid dalvärde anses vara förknippat med en ökad risk för blödning (gränsvärde för aPTT, se avsnitt 4.4, tabell 6).

Primär profylax av VTE vid ortopedisk kirurgi

Geometriskt medeltoppvärde för dabigatrankoncentration i plasma vid steady state (efter dag 3), uppmätt omkring 2 timmar efter administrering av 220 mg dabigatranetexilat, var 70,8 ng/ml, med spridning från 35,2-162 ng/ml (mellan 25:e och 75:e percentilen). Det geometriska medelvärdet för dalkoncentration av dabigatran i plasma, mätt i slutet av doseringsintervallet (24 timmar efter en dos på 220 mg dabigatran), var i genomsnitt 22,0 ng/ml, från 13,0-35,7 ng/ml (mellan 25:e och 75:e percentilen).

I en särskild studie där enbart patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance, CrCL 30-50 ml/min) behandlades med 150 mg dabigatranetexilat en gång dagligen, var det geometriska medelvärdet för dalkoncentration av dabigatran i plasma 47,5 ng/ml, mätt i slutet av doseringsintervallet, med en spridning från 29,6-72,2 ng/ml (mellan 25:e och 75:e percentilen).

Hos patienter som behandlas med 220 mg dabigatranetexilat en gång dagligen vid profylax mot venös tromboembolisk sjukdom efter protesoperation i höft- eller knäled

- var den 90:e percentilen av plasmakoncentrationen för dabigatran 67 ng/ml, uppmätt vid dalvärde (20-28 timmar efter senaste dos) (se avsnitt 4.4 och 4.9)
- var den 90:e percentilen av aPTT vid dalvärde (20-28 timmar efter senaste dos) 51 sekunder, vilket skulle vara 1,3 gånger den övre gränsen för normalvärdet.

ECT mättes inte hos patienter som behandlas med 220 mg dabigatranetexilat en gång dagligen vid profylax mot venös tromboembolisk sjukdom efter protesoperation i höft- eller knäled.

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller fler riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Geometriskt medeltoppvärde för dabigatrankoncentration i plasma vid steady state mätt omkring 2 timmar efter 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen, var 175 ng/ml med en spridning från 117-275 ng/ml (mellan 25:e till 75:e percentilen). Det geometriska medelvärdet för dalkoncentrationen av dabigatran, mätt mot slutet av doseringsintervallet på morgonen (det vill säga 12 timmar efter en kvällsdos på 150 mg dabigatran) var i genomsnitt 91,0 ng/ml, med spridning från 61,0-143 ng/ml (mellan 25:e till 75:e percentilen).

För patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) som behandlades med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen för prevention av stroke och systemisk embolism

- var plasmakoncentrationer av dabigatran uppmätt vid dalvärde (10-16 timmar efter senaste dos) omkring 200 ng/ml för den 90:e percentilen
- motsvarade en ECT-förlängning på 103 sekunder vid dalvärde (10-16 timmar efter senaste dos) ungefär en trefaldig förhöjning mot övre gräns för normalvärde vid den 90:e percentilen
- motsvarade en aPTT-kvot större än tvåfaldig övre gräns för normalvärde (aPTT-förlängning på omkring 80 sekunder) vid dalvärde (10-16 timmar efter senaste dos) observationer vid den 90:e percentilen

Behandling av DVT och LE, och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna

Hos patienter som behandlades mot DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen, var det geometriska medelvärdet för dalkoncentrationen av dabigatran, mätt inom 10-16 timmar efter dosering, vid slutet av doseringsintervallet (dvs. 12 timmar efter kvällsdosen av 150 mg dabigatran) 59,7 ng/ml med en spridning från 38,6-94,5 ng/ml (25:e-75:e percentilen). För behandling av DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen,

- var plasmakoncentrationer av dabigatran uppmätt vid dalvärde (10-16 timmar efter senaste dos) omkring 146 ng/ml för den 90:e percentilen,
- motsvarade en ECT-förlängning på 74 sekunder vid dalvärdet (10-16 timmar efter senaste dos) ungefär 2,3 gångers förhöjning jämfört med utgångsvärdet vid den 90:e percentilen,
- var aPTT vid dalvärdet (10-16 timmar efter senaste dos) 62 sekunder vid den 90:e percentilen vilket motsvarar 1,8 gånger jämfört med utgångsvärdet.

Hos patienter som behandlades för förebyggande av återkommande DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen finns inga farmakokinetiska data tillgängliga.

Klinisk effekt och säkerhet

Etniskt ursprung

Inga kliniskt relevanta etniska skillnader har observerats mellan kaukasier, afroamerikaner, latinamerikaner, japaner eller kineser.

Kliniska studier av profylax av VTE efter större protesoperation i leder

I två stora randomiserade studier, med dubbelblinda parallella grupper och med dosbekräftande design, fick patienter som genomgått elektiv större protesoperation (i ena studien kirurgiskt byte av knäled och i den andra kirurgiskt byte av höftled) 75 mg eller 110 mg dabigatranetexilat inom 1-4 timmar efter operation följt av 150 mg eller 220 mg en gång per dag därefter vid säkerställd hemostas eller enoxaparin 40 mg dagen före operation och dagligen därefter.
I RE-MODEL-studien (knäprotes) var behandlingstiden 6-10 dagar och i RE-NOVATE-studien (höftprotes) 28-35 dagar. Totalt behandlades 2 076 patienter (knä) och 3 494 patienter (höft).

Primärt effektmått för båda studierna var en kombination av total VTE (inklusive lungemboli samt proximal och distal djup ventrombos (DVT), oberoende av om den var symtomatisk eller

asymtomatisk och funnen genom rutinmässig venografi) och mortalitet av alla orsaker. Sekundärt effektmått, som bedöms ha bättre klinisk relevans, var en kombination av större VTE (inklusive lungemboli samt proximal DVT, oberoende av om den var symtomatisk eller asymtomatisk och funnen genom rutinmässig venografi) samt VTE-relaterad mortalitet.
Resultatet av båda studierna visade att den antitrombotiska effekten av dabigatranetexilat 220 mg och 150 mg var statistiskt icke underlägsen (non-inferior) mot enoxaparin avseende total VTE och mortalitet av alla orsaker. Punktestimatet för incidens av större VTE och VTE-relaterad mortalitet för dosen 150 mg var något sämre än för enoxaparin (tabell 19). Bättre resultat sågs med dosen 220 mg för vilken punktestimatet av större VTE var något bättre än för enoxaparin (tabell 19).

De kliniska studierna har genomförts i en patientpopulation med medelålder >65 år.

I de kliniska fas 3-studierna var det ingen skillnad mellan män och kvinnor beträffande effekt och säkerhet.

I patientpopulationen som studerades i RE-MODEL och RE-NOVATE (5 539 behandlade patienter), hade 51 % samtidig hypertension, 9 % samtidig diabetes, 9 % samtidig koronar artärsjukdom och 20 % hade tidigare haft venös insufficiens. Ingen av dessa sjukdomar visade någon påverkan på effekten av dabigatran avseende VTE-prevention eller förekomst av blödningar.

Data för effektmåttet större VTE och VTE-relaterad mortalitet var likvärdiga beträffande primärt effektmått och visas i tabell 19.

Data för effektmåttet total VTE och mortalitet av alla orsaker visas i tabell 20.

Data för effektmåttet blödningar som bedöms vara större visas i tabell 21 nedan.

Tabell 19: Analys av större VTE och VTE-relaterad mortalitet under behandlingsperioden i de ortopediska operationsstudierna RE-MODEL och RE-NOVATE

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg en gång dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg en gång dagligen	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (höft)			
N	909	888	917
Incidens (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Riskkvot över enoxaparin	0,78	1,09	
95 % konfidensintervall	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (knä)			
N	506	527	511
Incidens (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riskkvot över enoxaparin	0,73	1,08	
95 % konfidensintervall	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Tabell 20: Analys av total VTE och mortalitet av alla orsaker under behandlingsperioden i de ortopediska operationsstudierna RE-NOVATE och RE-MODEL

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg en gång dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg en gång dagligen	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (höft)			
N	880	874	897
Incidens (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Riskkvot över enoxaparin	0,9	1,28	
95 % konfidensintervall	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	

RE-MODEL (knä)			
N	503	526	512
Incidens (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riskkvot över enoxaparin	0,97	1,07	
95 % konfidensintervall	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabell 21: Större blödningshändelser fördelade på behandling i studierna RE-MODEL och RE-NOVATE

Studie	Dabigatranetexilat 220 mg en gång dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg en gång dagligen	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (höft)			
Behandlade patienter N	1 146	1 163	1 154
Antal större blödningar N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (knä)			
Behandlade patienter N	679	703	694
Antal större blödningar N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer

Klinisk evidens för dabigatrans effekt härrör från RE-LY-studien (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), som var en multicenter, multinationell, randomiserad parallellgruppstudie med två blindade doseringar av dabigatranetexilat (110 mg och 150 mg två gånger dagligen) jämfört med en öppen studie av warfarin hos förmaksflimmerpatienter med måttlig till hög risk för stroke och systemisk embolism. Det främsta syftet med studien var att avgöra om dabigatranetexilat var icke-underlägsen warfarin för att minska förekomsten av det sammansatta effektmåttet stroke och systemisk embolism. Statistisk överlägsenhet analyserades också.

I RE-LY-studien randomiserades totalt 18 113 patienter med en medelålder på 71,5 år och genomsnittlig CHADS2-poäng 2,1. Patientpopulationen var till 64 % män; 70 % var kaukasier och 16 % asiater. För patienter som randomiserats till warfarin var den genomsnittliga procentuella tiden inom terapeutiskt intervall (TTR) (INR 2-3) 64,4 % (median TTR 67 %).

RE-LY-studien visade att dabigatranetexilat vid dosen 110 mg två gånger dagligen var icke-underlägsen warfarin för prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer, med en minskad risk för intrakraniell blödning, total blödning och större blödning. Dosen 150 mg två gånger dagligen reducerade risk för ischemisk och hemorragisk stroke, vaskulär död, intrakraniell blödning och total blödning signifikant jämfört med warfarin. Frekvensen större blödning med denna dos var jämförbar med warfarin. Frekvensen för hjärtinfarkt var något ökad med dabigatranetexilat 110 mg eller 150 mg två gånger dagligen jämfört med warfarin (riskkvot 1,29; p = 0,0929 respektive 1,27; p = 0,1240). Med förbättrad INR-monitorering sågs en minskning av dabigatranetexilats fördelar jämfört med warfarin.

Tabeller 22-24 visar i detalj huvudresultaten i den övergripande populationen:

Tabell 22: Analys av första stroke eller systemisk embolism (primära effektmått) under RE-LY-studietiden.

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
Stroke och/eller systemisk embolism			
Incidenser (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
p-värde för överlägsenhet	p = 0,2721	p = 0,0001	

% refererar till årlig händelsefrekvens

Tabell 23: Analys av första händelse av ischemisk eller hemorragisk stroke under RE-LY-studietiden

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
Stroke			
Incidenser (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p-värde	0,3553	0,0001	
Systemisk embolism			
Incidenser (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
p-värde	0,3099	0,1582	
Ischemisk stroke			
Incidenser (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p-värde	0,3138	0,0351	
Hemorragisk stroke			
Incidenser (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p-värde	0,0001	<0,0001	

% refererar till årlig händelsefrekvens

Tabell 24: Analys av mortalitet av alla orsaker och kardiovaskulär överlevnad under RE-LY-studietiden

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
Mortalitet av alla orsaker			
Incidenser (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
p-värde	0,1308	0,0517	
Vaskulär mortalitet			
Incidenser (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
p-värde	0,2081	0,0430	

% refererar till årlig händelsefrekvens

Tabell 25-26 visar resultat av primärt effekt- och säkerhetsmått i relevanta undergrupper:

För de primära effektmåtten stroke och systemisk embolism identifierades inga undergrupper (det vill säga ålder, vikt, kön, njurfunktion, etnicitet etc.) med en avvikande riskkvot jämfört med warfarin.

Tabell 25: Riskkvot och 95 % konfidensintervall för stroke/systemisk embolism fördelat på undergrupper

Effektmått	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen mot warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen mot warfarin
Ålder (år)		
<65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65≤ och <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≤ och <50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50≤ och <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)

För det primära säkerhetsmåttet större blödning fanns en interaktion mellan behandlingseffekt och ålder. Den relativa blödningsrisken för dabigatran i jämförelse med warfarin ökade med åldern. Den relativa risken var högst för patienter ≥75 år. Samtidig användning av trombocytaggregationshämmarna ASA eller klopidogrel ungefär fördubblar frekvensen av större blödningshändelse för både dabigatranetexilat och warfarin. Det fanns ingen signifikant påverkan på behandlingseffekt för undergrupperna njurfunktion och $CHADS_2$-poäng.

Tabell 26: Riskkvot och 95 % KI för större blödning fördelat på undergrupper

Effektmått	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen mot warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen mot warfarin
Ålder (år)		
<65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65≤ och <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≤ och <50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50≤ och <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)
Användning av ASA	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Användning av klopidogrel	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (en multicenter, långtids- och förlängningsstudie med dabigatranbehandling hos patienter med förmaksflimmer som slutförde RE-LY-studien)

Förlängningen av RE-LY-studien (RELY-ABLE) gav ytterligare säkerhetsinformation för en kohort av patienter som fortsatte med samma dosering av dabigatranetexilat som i RE-LY-studien. Patienter var lämpliga för RELY-ABLE-studien om de inte avbrutit behandlingen med studieläkemedlet permanent vid det sista besöket i RE-LY-studien. De inkluderade patienterna fortsatte att få samma dubbelblindade dos av dabigatranetexilat som de randomiserats till i RE-LY, i upp till 43 månaders uppföljning efter RE-LY (totalt medelvärde för uppföljning RE-LY + RELY-ABLE var 4,5 år).
5 897 patienter inkluderades, vilket motsvarar 49 % av patienterna som ursprungligen randomiserats till att få dabigatranetexilat i RE-LY-studien och 86 % av alla valbara patienter till RELY-ABLE-studien. Under de ytterligare 2,5 åren av behandling i RELY-ABLE, med en maximal exponering på över 6 år (total exponering i RE-LY + RELY-ABLE), bekräftades den långsiktiga säkerhetsprofilen för de båda testade doserna av dabigatranetexilat, 110 mg och 150 mg två gånger dagligen. Inga nya säkerhetsfynd observerades.
Frekvensen av händelser, inklusive större blödning och andra blödningshändelser, var överensstämmande med de som sågs i RE-LY.

Data från icke-interventionsstudier

I en icke-interventionsstudie (GLORIA-AF) samlades data avseende säkerhet och effekt in prospektivt (i studiens andra fas) hos patienter nyligen diagnostiserade med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) som fick dabigatranetexilat i en verklig miljö. Studien inkluderade 4 859 patienter som fick dabigatranetexilat (55 % behandlade med 150 mg två gånger dagligen, 43 % behandlade med 110 mg två gånger dagligen och 2 % behandlade med 75 mg två gånger dagligen). Patienter följdes upp under 2 år. Genomsnittliga $CHADS_2$- och HAS-BLED-poäng var 1,9 respektive 1,2. Genomsnittlig uppföljningstid under behandling var 18,3 månader. Större blödning uppkom hos 0,97 per 100 patientår. Livshotande blödning rapporterades hos 0,46 per 100 patientår, intrakraniell blödning hos 0,17 per 100 patientår och gastrointestinal blödning hos 0,60 per 100 patientår. Stroke uppkom hos 0,65 per 100 patientår.

Dessutom var dabigatranetexilat i en icke-interventionsstudie [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] på över 134 000 äldre patienter med NVAF i USA (som gav över 37 500 patientårs uppföljningstid under behandling) (84 % av patienterna behandlade med 150 mg två gånger per dag, 16 % av patienterna behandlade med 75 mg två gånger per dag) associerat med en minskad risk för ischemisk stroke (riskkvot 0,80, 95 % konfidensintervall [KI] 0,67-0,96), intrakraniell blödning (riskkvot 0,34, KI 0,26-0,46) och mortalitet (riskkvot 0,86, KI 0,77-0,96) och ökad risk för gastrointestinal blödning (riskkvot 1,28, KI 1,14-1,44) jämfört med warfarin. Ingen skillnad påvisades för större blödning (riskkvot 0,97, KI 0,88-1,07).

Dessa observationer i verkliga miljöer överensstämmer med den fastställda säkerhets- och effektprofilen för dabigatranetexilat i RE-LY-studien för denna indikation.

Patienter som genomgått perkutan koronarintervention (PCI) med stentning

En prospektiv, randomiserad, öppen studie med blindat effektmått (PROBE) (fas IIIb) för att utvärdera dubbelterapi med dabigatranetexilat (110 mg eller 150 mg två gånger dagligen) plus klopidogrel eller tikagrelor (P2Y12-antagonist) jämfört med trippelterapi med warfarin (justerad till INR 2,0-3,0) plus klopidogrel eller tikagrelor och ASA genomfördes på 2 725 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgått en PCI med stentning (RE-DUAL PCI). Patienter randomiserades till dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen, dubbelterapi med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen eller trippelterapi med warfarin. Äldre patienter utanför USA (≥80 år för samtliga länder, ≥70 år för Japan) randomiserades till gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg eller till gruppen som fick trippelterapi med warfarin. Det primära effektmåttet var ett kombinerat effektmått för större blödningar enligt ISTH:s definition eller kliniskt relevant icke-större blödningshändelse.

Incidensen av det primära effektmåttet var 15,4 % (151 patienter) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg jämfört med 26,9 % (264 patienter) i gruppen som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,52; 95 % KI 0,42, 0,63; p < 0,0001 för icke-underlägsenhet [non-inferiority] och p < 0,0001 för överlägsenhet) och 20,2 % (154 patienter) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 150 mg jämfört med 25,7 % (196 patienter) i motsvarande grupp som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,72; 95 % KI 0,58, 0,88; p < 0,0001 för icke-underlägsenhet och p = 0,002 för överlägsenhet). Som del av den deskriptiva analysen var större blödningshändelser enligt TIMI-skalan (Thrombolysis In Myocardial Infarction) lägre i båda grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat än i gruppen som fick trippelterapi med warfarin: 14 händelser (1,4 %) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg jämfört med 37 händelser (3,8 %) i gruppen som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,37; 95 % KI 0,20, 0,68; p = 0,002) och 16 händelser (2,1 %) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 150 mg jämfört med 30 händelser (3,9 %) i motsvarande grupp som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,51; 95 % KI 0,28, 0,93; p = 0,03). Båda grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat hade lägre frekvens av intrakraniell blödning än motsvarande grupp som fick trippelterapi med warfarin: 3 händelser (0,3 %) i gruppen som fick dubbelterapi med 110 mg dabigatranetexilat jämfört med 10 händelser (1,0 %) i gruppen som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,30; 95 % KI 0,08, 1,07; p = 0,06) och 1 händelse (0,1 %) i gruppen som fick dubbelterapi med 150 mg dabigatranetexilat jämfört med 8 händelser (1,0 %) i motsvarande grupp som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,12; 95 % KI 0,02, 0,98; p = 0,047). Incidensen av effektmåttet som var en kombination av dödsfall, tromboemboliska händelser (hjärtinfarkt, stroke eller systemisk embolism) eller oplanerad revaskularisering i de två grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat tillsammans var icke-underlägsna jämfört med gruppen som fick trippelbehandling med warfarin (13,7 % jämfört med 13,4 %; riskkvot 1,04; 95 % KI: 0,84, 1,29; p = 0,0047 för icke-underlägsenhet). Inga statistiska skillnader sågs mellan de enskilda komponenterna i effektmåtten mellan grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat respektive trippelterapi med warfarin.

Denna studie visade att dubbelterapi med dabigatranetexilat och en P2Y12-antagonist signifikant minskar risken för blödning jämfört med trippelbehandling med warfarin, med icke-underlägsenhet för en kombination av tromboemboliska händelser, hos patienter med förmaksflimmer som genomgått en PCI med stentning.

Behandling av DVT och LE hos vuxna (DVT/LE-behandling)

Effekt och säkerhet undersöktes i två multicenter, randomiserade, dubbelblinda, upprepade parallellgruppstudier: RE-COVER och RE-COVER II. Dessa studier jämförde dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen mot warfarin (mål-INR 2,0-3,0) hos patienter med akut DVT och/eller LE. Det främsta syftet med studien var att avgöra om dabigatranetexilat var icke-underlägsen (non-inferior) warfarin på att minska förekomsten av det primära effektmåttet som var en kombination

av återkommande symtomatisk DVT och/eller LE samt relaterade dödsfall inom den 6 månader långa behandlingstiden.

I de poolade RE-COVER och RE-COVER II-studierna randomiserades totalt 5 153 patienter och 5 107 behandlades.

Behandlingstiden med fast dos av dabigatran var 174,0 dagar utan övervakning av koagulationen. För patienter som randomiserats till warfarin var mediantiden inom det terapeutiska intervallet (INR 2,0-3,0) 60,6 %.

Studierna visade att behandling med dabigatranetexilat, 150 mg två gånger dagligen, var icke-underlägsen (non-inferior) warfarin (non-inferiority marginal för RE-COVER och RE-COVER II: 3,6 för skillnad i risk och 2,75 för riskkvot).

Tabell 27: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för de poolade studierna RE-COVER och RE-COVER II

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Behandlade patienter	2 553	2 554
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % konfidensintervall)	1,09 (0,77, 1,54)	
Sekundära effektmått		
Återkommande symtomatisk VTE och dödsfall av alla orsaker	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % konfidensintervall	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Symtomatisk DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % konfidensintervall	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Symtomatisk LE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % konfidensintervall	0,70, 1,54	0,67, 1,49
VTE-relaterade dödsfall	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % konfidensintervall	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Dödsfall av alla orsaker	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % konfidensintervall	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (förebyggande av DVT/LE)

Två randomiserade, dubbelblinda parallellgruppstudier utfördes med patienter som tidigare fått antikoagulationsbehandling. I RE-MEDY, en warfarinkontrollerad studie, inkluderades patienter som redan behandlats i 3 till 12 månader som hade behov av fortsatt antikoagulationsbehandling och i RE-SONATE, en placebokontrollerad studie, inkluderades patienter som redan behandlats i 6 till 18 månader med vitamin K-hämmare.

Syftet med RE-MEDY-studien var att jämföra säkerhet och effekt hos oralt dabigatranetexilat (150 mg två gånger dagligen) med warfarin (mål-INR 2,0-3,0) för långtidsbehandling och förebyggande av återkommande, symtomatisk DVT och/eller LE. Totalt randomiserades 2 866 patienter och 2 856 patienter behandlades. Behandlingstiden med dabigatranetexilat var mellan 6 och 36 månader (median 534,0 dagar). För patienter som randomiserats till warfarin var mediantiden inom det terapeutiska intervallet (INR 2,0-3,0) 64,9 %.

RE-MEDY-studien visade att behandling med dabigatranetexilat, 150 mg två gånger dagligen, var icke-underlägsen warfarin (non-inferiority-marginal: 2,85 för riskkvot och 2,8 för skillnad i risk).

Tabell 28: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för RE-MEDY-studien

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Behandlade patienter	1430	1426
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % konfidensintervall)	1,44 (0,78, 2,64)	
non-inferiority-marginal	2,85	
Patienter med händelse vid 18 månader	22	17
Kumulativ risk vid 18 månader (%)	1,7	1,4
Riskskillnad i jämförelse med warfarin (%)	0,4	
95 % konfidensintervall		
non-inferiority-marginal	2,8	
Sekundära effektmått		
Återkommande symtomatisk VTE och dödsfall av alla orsaker	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % konfidensintervall	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Symtomatisk DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % konfidensintervall	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Symtomatisk LE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % konfidensintervall	0,34, 1,28	0,11, 0,82
VTE-relaterade dödsfall	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Dödsfall av alla orsaker	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % konfidensintervall	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Syftet med RE-SONATE-studien var att utvärdera om dabigatranetexilat var överlägset placebo på att förbygga återkommande symtomatisk DVT och/eller LE hos patienter som redan fullföljt 6 till 18 månaders behandling med VKA. Den avsedda behandlingen var 6 månader med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen utan behov av kontroll.

RE-SONATE-studien visade att dabigatranetexilat var överlägset placebo på att förebygga återkommande symtomatisk DVT/LE inklusive oförklarlig död, med en riskreduktion från 5,6 % till 0,4 % (relativ riskreduktion på 92 % baserat på riskkvot) under behandlingsperioden ($p < 0,0001$). Samtliga sekundära och känslighetsanalyser av det primära effektmåttet och alla sekundära effektmått visade att dabigatranetexilat var överlägset placebo.

Studien innefattade observationsuppföljning under 12 månader efter avslutad behandling. Efter avslutad behandling med studieläkemedlet kvarstod effekten till uppföljningsperiodens slut, vilket tyder på att den initiala behandlingseffekten av dabigatranetexilat bibehölls. Ingen rebound-effekt observerades. Vid uppföljningsperiodens slut var frekvensen VTE-händelser hos patienter som behandlats med dabigatranetexilat 6,9 % jämfört med 10,7 % i placebogruppen (riskkvot 0,61 (95 % KI 0,42, 0,88),
$p = 0,0082$).

Tabell 29: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för RE-SONATE-studien

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Placebo
Behandlade patienter	681	662
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riskkvot i jämförelse med placebo (95 % konfidensintervall)	0,08 (0,02, 0,25)	
p-värde för överlägsenhet	<0,0001	
Sekundära effektmått		
Återkommande symtomatisk VTE och dödsfall av alla orsaker	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % konfidensintervall	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Symtomatisk DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % konfidensintervall	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Symtomatisk LE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,82	1,16, 3,52
VTE-relaterade dödsfall	0 (0)	0 (0)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Oförklarliga dödsfall	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Dödsfall av alla orsaker	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Kliniska studier av profylax av tromboembolism hos patienter med hjärtklaffproteser
I en fas II-studie undersöktes dabigatranetexilat och warfarin på totalt 252 patienter som nyligen genomgått kirurgiskt byte till mekanisk hjärtklaff (det vill säga under den aktuella sjukhusvistelsen) och patienter som för mer än tre månader sedan erhållit en mekanisk hjärtklaff. Fler tromboemboliska händelser (framför allt stroke och symtomatiska/asymtomatiska klaffprotestromboser) och fler blödningshändelser observerades med dabigatranetexilat än med warfarin. Hos patienter i tidig postoperativ fas förekom större blödning framför allt som hemorragisk perikardiell utgjutning, speciellt hos patienter som påbörjade dabigatranbehandling tidigt efter hjärtklaffsbytet (det vill säga på tredje dagen) (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Kliniska studier av profylax av VTE efter större protesoperation i leder
Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller dabigatranetexilat för alla grupper av den pediatriska populationen för indikationen primär profylax av VTE hos patienter som har genomgått elektiv total protesoperation i höft- eller knäled och indikationen prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriska patienter

Studien DIVERSITY utfördes för att visa effekt och säkerhet för dabigatranetexilat jämfört med standardvård (SOC) för behandling av VTE hos pediatriska patienter från födseln till under 18 års ålder. Studien var utformad som en öppen, randomiserad non-inferiority-studie med parallella grupper. De rekryterade patienterna randomiserades enligt ett 2:1-schema till antingen en åldersanpassad

beredning (kapslar, dragerat granulat eller oral lösning) av dabigatranetexilat (doser justerade på basis av ålder och vikt) eller SOC bestående av lågmolekylärt heparin (LMWH) eller vitamin K-antagonister (VKA) eller fondaparinux (1 patient 12 år gammal). Det primära effektmåttet var ett kombinerat effektmått som bestod av patienter med komplett trombupplösning, frånvaro av återkommande VTE och frånvaro av mortalitet relaterad till VTE. Exklusionskriterier inkluderade aktiv meningit, encefalit och intrakraniell abscess.
Totalt randomiserades 267 patienter. Av dessa behandlades 176 patienter med dabigatranetexilat och 90 patienter enligt SOC (1 randomiserad patient behandlades inte). 168 patienter var 12 till under 18 år gamla, 64 patienter var 2 till under 12 år och 35 patienter var yngre än 2 år.
Av de 267 randomiserade patienterna uppfyllde 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilatgruppen och 38 patienter (42,2 %) i SOC-gruppen kriterierna för det sammansatta primära effektmåttet (komplett trombupplösning, frånvaro av återkommande VTE och frånvaro av mortalitetrelaterad VTE). Motsvarande skillnad i frekvens visade non-inferiority för dabigatranetexilat mot SOC. Överensstämmande resultat observerades också generellt i alla undergrupper: det fanns inga signifikanta skillnader i behandlingseffekt mellan undergrupperna indelade efter ålder, kön, region och förekomst av vissa riskfaktorer. För de tre olika åldersstrata var andelen patienter som uppfyllde det primära effektmåttet i dabigatranetexilat- respektive SOC-gruppen 13/22 (59,1 %) och 7/13 (53,8 %) för patienter från födseln till <2 år, 21/43 (48,8 %) och 12/21 (57,1 %) för patienter i åldern 2 till <12 år, och 47/112 (42,0 %) och 19/56 (33,9 %) för patienter i åldern 12 till <18 år.
Blödningar som bedöms vara större blödning rapporterades hos 4 patienter (2,3 %) i dabigatranetexilatgruppen och hos 2 patienter (2,2 %) i SOC-gruppen. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i tiden till första större blödningshändelse. Trettioåtta patienter (21,6 %) i dabigatranetexilatarmen och 22 patienter (24,4 %) i SOC-armen hade någon händelse som bedömdes som blödning, varav de flesta kategoriserades som mindre. Det kombinerade effektmåttet blödningshändelse som bedöms vara större blödning eller kliniskt relevant, icke-större blödning (under behandling) rapporterades hos 6 (3,4 %) patienter i dabigatranetexilatgruppen och hos 3 (3,3 %) patienter i SOC-gruppen.

En öppen, enarmad multicenterstudie i fas III med prospektiv säkerhetskohort (1160.108) utfördes för att bedöma dabigatranetexilats säkerhet som profylax av återkommande VTE hos pediatriska patienter från födseln till under 18 års ålder. Patienter som behövde ytterligare antikoagulationsbehandling på grund av förekomst av en klinisk riskfaktor efter slutförd initial behandling för bekräftad VTE (under minst 3 månader) eller efter att ha slutfört studien DIVERSITY kunde inkluderas i studien. Lämpliga patienter fick ålders- och viktbaserade doser av en åldersanpassad beredning (kapslar, dragerat granulat eller oral lösning) av dabigatranetexilat tills den kliniska riskfaktorn inte längre förelåg eller upp till maximalt 12 månader. Studiens primära effektmått inkluderade återinsjuknande i VTE, större och mindre blödningshändelser och mortalitet (totalt och relaterad till trombotiska eller tromboemboliska händelser) vid 6 och 12 månader. Utfallshändelserna bedömdes av en oberoende, blindad bedömningskommitté.
Totalt skrevs 214 patienter in i studien, varav 162 patienter i åldersstratum 1 (från 12 till under 18 års ålder), 43 patienter i åldersstratum 2 (från 2 till under 12 år) och 9 patienter i åldersstratum 3 (från födseln till under 2 års ålder). Under behandlingsperioden återinsjuknade 3 patienter (1,4 %) i VTE som bedömdes som bekräftad VTE inom de första 12 månaderna efter behandlingsstart. Blödningshändelser som bedömdes som bekräftade under behandlingsperioden rapporterades hos 48 patienter (22,5 %) inom de första 12 månaderna. Majoriteten av blödningshändelserna var mindre blödningar. Hos 3 patienter (1,4 %) inträffade en större blödningshändelse som bedömdes som bekräftad inom de första 12 månaderna. Hos 3 patienter (1,4 %) rapporterades bekräftad kliniskt relevant, icke-större blödning inom de första 12 månaderna. Inga dödsfall inträffade under behandlingsperioden. Under behandlingsperioden utvecklade 3 patienter (1,4 %) posttrombotiskt syndrom (PTS) eller försämring av PTS inom de första 12 månaderna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering omvandlas dabigatranetexilat snabbt och fullständigt till dabigatran, som är den aktiva formen i plasma. Klyvning av dabigatranetexilat (prodrug) genom esteraskatalyserad hydrolys till den aktiva formen dabigatran är den dominerande metabola reaktionen. Absolut biologisk

tillgänglighet av dabigatran efter oral tillförsel av dabigatranetexilat var ca 6,5 %.
Efter oral administrering av dabigatranetexilat till friska frivilliga försökspersoner, karaktäriseras den farmakokinetiska profilen av dabigatran i plasma av en snabb ökning av plasmakoncentrationen och C_{max} uppnåddes inom 0,5 till 2,0 timmar efter administrering.

Absorption

En studie som utvärderade post-operativ absorption av dabigatranetexilat, 1-3 timmar efter operation, visade relativt långsam absorption jämfört med friska frivilliga försökspersoner samt en jämn plasmakoncentration-tid-profil utan höga maximala plasmakoncentrationer. Maximal plasmakoncentration uppnåddes 6 timmar efter administrering under en postoperativ period på grund av bidragande faktorer såsom anestesi, gastrointestinal pares och kirurgiska effekter oberoende av läkemedlets orala beredningsform. Ytterligare en studie visade att långsam och fördröjd absorption vanligen endast förekommer på operationsdagen. Påföljande dagar var absorptionen av dabigatran snabb med maximal plasmakoncentration 2 timmar efter administrering.

Föda påverkar inte den biologiska tillgängligheten av dabigatranetexilat, men fördröjer tiden till maximal plasmakoncentration med 2 timmar.

C_{max} och AUC var proportionella mot dosen.

När pellets tas utan kapselhöljet kan den orala biotillgängligheten öka med 75 % efter en singeldos och med 37 % vid steady state jämfört med att ta läkemedlet i kapseln av hydroxipropylmetylcellulosa (HPMC). För att undvika oavsiktlig ökning av biotillgängligheten av dabigatranetexilat ska HPMC-kapslar inte öppnas vid klinisk användning (se avsnitt 4.2).

Distribution

Låg (34-35 %) koncentrationsoberoende bindning till humana plasmaproteiner observerades. Distributionsvolymen för dabigatran, 60-70 l, överstiger den totala mängden kroppsvätska, vilket tyder på måttlig distribution av dabigatran till vävnaderna.

Metabolism

Metabolism och utsöndring av dabigatran studerades efter en intravenös singeldos av radioaktivt märkt dabigatran till friska frivilliga manliga försökspersoner. Efter en intravenös dos, eliminerades den radioaktivitet som härrörde från dabigatran framförallt via urinen (85 %). Utsöndring via faeces motsvarade 6 % av den administrerade dosen. Totalt återfanns 88-94 % av radioaktiviteten från den givna dosen 168 timmar efter dosering.
Dabigatran konjugeras till farmakologiskt aktiva acylglukuronider. Fyra positionsisomerer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglukuronid förekommer, var och en motsvarar mindre än 10 % av total dabigatran i plasma. Spår av andra metaboliter kunde endast detekteras med höggradigt känsliga analysmetoder. Dabigatran elimineras främst i oförändrad form i urin, med en hastighet av ca 100 ml/min vilket motsvarar den glomerulära filtrationshastigheten.

Eliminering

Plasmakoncentrationen av dabigatran uppvisade en biexponentiell nedgång med en genomsnittlig terminal halveringstid på 11 timmar hos friska äldre försökspersoner. Efter upprepade doser observerades en terminal halveringstid på omkring 12-14 timmar. Halveringstiden var oberoende av dosen. Halveringstiden är förlängd om njurfunktionen är nedsatt vilket framgår av tabell 30.

Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens
I fas I-studier var exponeringen (AUC) för dabigatran efter oral administrering av dabigatranetexilat

ca 2,7 gånger högre hos vuxna försökspersoner med måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min) än hos de utan njurinsufficiens.

Hos ett mindre antal vuxna försökspersoner med svår njurinsufficiens (kreatininclearance mellan 10 och 30 ml/min) var exponeringen (AUC) för dabigatran ca 6 gånger högre och halveringstiden ca 2 gånger längre än hos en population utan njurinsufficiens (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Tabell 30: Halveringstid av totalt dabigatran hos friska försökspersoner och försökspersoner med nedsatt njurfunktion.

Glomerulär filtrationshastighet (CrCL) [ml/min]	gMedel (gCV %; intervall) 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)

Dessutom utvärderades dabigatranexponering (vid dalvärde och toppvärde) i en prospektiv öppen, randomiserad farmakokinetisk studie på patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) och svårt nedsatt njurfunktion (definierad som kreatininclearance [CrCL] 15-30 ml/min) som fick dabigatranetexilat 75 mg två gånger dagligen.
Denna regim ledde till ett geometriskt medelvärde för dalkoncentrationen på 155 ng/ml (gCV på 76,9 %), mätt omedelbart före administrering av nästa dos och till ett geometriskt medeltoppvärde på 202 ng/ml (gCV på 70,6 %) mätt två timmar efter administrering av den senaste dosen.

Dabigatranclearance via hemodialys undersöktes hos 7 vuxna patienter med terminal njursvikt (ESRD) utan förmaksflimmer. Dialysen utfördes med dialyshastigheten 700 ml/min under fyra timmar och med blodflöden på antingen 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Detta ledde till att 50 % respektive 60 % av dabigatrankoncentrationerna avlägsnades. Mängden substans som avlägsnas genom dialys är proportionell mot blodflödet upp till en blodflödeshastighet på 300 ml/min. Dabigatrans antikoagulerande aktivitet minskade med minskande plasmakoncentrationer och PK/PD-förhållandet påverkades inte av denna procedur.

Median CrCL i RE-LY-studien var 68,4 ml/min. Nära hälften (45,8 %) av patienterna i RE-LY hade CrCL >50-<80 ml/min. Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL mellan 30 och 50 ml/min) hade plasmakoncentrationer av dabigatran som var i genomsnitt 2,29 och 1,81 gånger högre före respektive efter dos jämfört med patienter utan njurfunktionsnedsättning (CrCL ≥ 80 ml/min).

Median CrCL i RE-COVER-studien var 100,3 ml/min. 21,7 % av patienterna hade mild njurfunktionsnedsättning (CrCL >50-<80 ml/min) och 4,5 % hade måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL mellan 30 och 50 ml/min). Patienter med mild och måttlig njurfunktionsnedsättning hade vid steady state i medel 1,7 respektive 3,4 gånger högre plasmakoncentrationer av dabigatran före dos jämfört med patienter med CrCL >80 ml/min. I RE-COVER II fanns liknande värden för CrCL.

Median CrCL var 99,0 ml/min respektive 99,7 ml/min i RE-MEDY- och RE-SONATE-studierna. 22,9 % respektive 22,5 % av patienterna hade CrCL >50-<80 ml/min och 4,1 % respektive 4,8 % hade CrCL mellan 30 och 50 ml/min i RE-MEDY och RE-SONATE-studierna.

Äldre patienter
Specifika farmakokinetiska fas I-studier av äldre personer visade ökad AUC med 40-60 % och ökad C_{max} med mer än 25 % jämfört med unga personer.
Ålderns påverkan på dabigatranexponering bekräftades i RE-LY-studien med en omkring 31 % högre dalkoncentration för patienter ≥75 år och med omkring 22 % lägre dalnivå för patienter <65 år jämfört med patienter mellan 65 och 75 år (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion
Det var ingen skillnad i exponering för dabigatran hos 12 vuxna personer med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh B) jämfört med 12 kontroller (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kroppsvikt
Dalvärden för dabigatrankoncentrationer var omkring 20 % lägre hos vuxna patienter med en kroppsvikt på >100 kg jämfört med 50-100 kg. Majoriteten (80,8 %) av försökspersonerna låg i intervallet ≥50 kg och <100 kg där ingen klar skillnad observerades (se avsnitt 4.2 och 4.4). Begränsade kliniska data för vuxna patienter <50 kg är tillgängliga.

Kön
Exponeringen för den aktiva substansen i de primära VTE-preventionsstudierna var ca 40-50 % högre hos kvinnliga patienter, ingen dosjustering rekommenderas. För kvinnliga förmaksflimmerpatienter var dalvärden och koncentrationer efter dos i genomsnitt 30 % högre. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Etniskt ursprung
Inga kliniskt relevanta etniska skillnader mellan kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter observerades med avseende på dabigatrans farmakokinetik och farmakodynamik.

Pediatrisk population
Oral administrering av dabigatranetexilat enligt doseringsalgoritmen resulterade i exponering inom det intervall som observerades hos vuxna med DVT/LE. Baserat på den poolade analysen av farmakokinetiska data i studierna DIVERSITY och 1160.108 var de observerade geometriska medelvärdena för dalexponeringar 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml och 99,1 ng/ml hos pediatriska VTE-patienter i åldern 0 till <2 år, 2 till <12 år respektive 12 till <18 år.

Farmakokinetiska interaktioner

Interaktionsstudier *in vitro* visade inte någon hämning eller induktion av de viktigaste isoenzymerna i cytokrom P450. Detta har bekräftats genom *in vivo*-studier med friska frivilliga försökspersoner, som inte visade någon interaktion mellan dabigatran och följande aktiva substanser: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-gp-transportinteraktion) och diklofenak (CYP2C9).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

De effekter som observerades i allmäntoxicitetsstudierna orsakades av förstärkta farmakodynamiska effekter av dabigatran.

En effekt på fertiliteten hos honorna observerades som minskat antal implantationer och ökat antal preimplantationsförluster vid 70 mg/kg (5 gånger högre nivå än plasmaexponering hos patienter). Vid doser som var toxiska för mödrarna (5-10 gånger högre nivå än plasmaexponering hos patienter), minskade fostrens kroppsvikt och livsduglighet samtidigt som ett ökat antal variationer hos fostren observerades hos råtta och kanin. I pre- och post-natalstudien observerades ökad fostermortalitet vid doser som var toxiska för mödrarna (vid en dos motsvarande 4 gånger högre plasmaexponering än vad som observerats hos patienter).

I en toxicitetsstudie utförd på juvenil Han Wistar-råtta var mortalitet associerad med blödningshändelser vid ungefär samma exponeringar vid vilka blödning sågs hos vuxna djur. Hos både vuxna och juvenila råttor ansågs mortalitet vara relaterad till överdriven farmakologisk aktivitet av dabigatran i förening med den mekaniska påverkan som djuren utsattes för under dosering och

hantering. Data från den juvenila toxicitetsstudien tydde varken på ökad toxicitetskänslighet eller någon toxicitet som var specifik för juvenila djur.

I livslånga toxikologistudier på råtta och mus fanns det ingen evidens för någon karcinogen potential vid dabigatrandoser upp till maximalt 200 mg/kg.

Dabigatran, den aktiva delen av dabigatranetexilatmesilat, är svårnedbrytbart i miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Innehåll i kapseln
Vinsyra
Akaciagummi
Hypromellos 2910
Dimetikon 350
Talk
Hydroxipropylcellulosa

Kapselhölje
Karragenan
Kaliumklorid
Titandioxid (E 171)
Hypromellos 2910
Indigokarmin (E 132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Burk:
Efter att burken öppnats, måste läkemedlet användas inom 4 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister:
Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Burk:
Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Tillslut burken väl.
För förvaringsförhållanden efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade endosblister av aluminium med 10 x 1 hårda kapslar. Varje kartong innehåller 10, 30 eller 60 hårda kapslar.

Multiförpackning innehållande 4 kartonger med 50 x 1 hårda kapslar (200 hårda kapslar) i perforerade endosblister av aluminium. Varje individuell förpackning i multiförpackningen innehåller 5 perforerade endosblister av aluminium med 10 x 1 hårda kapslar.

Multiförpackning innehållande 3 kartonger med 60 x 1 hårda kapslar (180 hårda kapslar) i perforerade endosblister av aluminium. Varje individuell förpackning i multiförpackningen innehåller 6 perforerade endosblister av aluminium med 10 x 1 hårda kapslar.

Multiförpackning innehållande 2 kartonger med 50 x 1 hårda kapslar (100 hårda kapslar). Varje individuell förpackning i multiförpackningen innehåller 5 perforerade endosblister av aluminium med 10 x 1 hårda kapslar.

60 hårda kapslar i burk av högdensitetspolyeten (plast) med barnsäkert skruvlock och integrerat torkmedel, försluten med en fiberfilm.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Observera följande anvisningar när Dabigatran etexilate Zentiva kapslar tas ut ur *blisterkartan*:

- Riv loss en blisterruta från blisterkartan genom att riva av längs perforeringen.
- Dra bort blisterfolien så att kapseln kan tas ut.
- Tryck inte de hårda kapslarna genom blisterfolien.
- Dra inte bort blisterfolien förrän en hård kapsel behövs.

När en hård kapsel tas ur burken ska följande instruktioner följas:
- Locket öppnas genom att trycka ned och vrida.
- Efter att kapseln tagits ut ska locket sättas tillbaka på burken omedelbart, och burken ska stängas ordentligt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64291

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-01-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-16