

## Pradaxa

M R F

**Boehringer Ingelheim**

Kapsel, hård 150 mg

(Ljusblå ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel, fyllda med gulaktiga pellets. Överdel märkt med företagssymbol, underdel med R150.)

Antitrombotisk direkt trombinhämmare

**Aktiv substans:**

Dabigatranetexilat

**ATC-kod:**

B01AE07

Läkemedel från Boehringer Ingelheim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 12/2019*

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

## Indikationer

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  $\geq 75$  år; hjärtsvikt (NYHA klass  $\geq$  II); diabetes mellitus; hypertension.

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

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance  $< 30$  ml/min)
- Pågående kliniskt signifikant blödning

- Organskada som anses vara en signifikant risk faktor för större blödning. Detta kan innefatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulärs aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar
- Samtidig användning av annat antikoagulantium, 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 antikoagulantibehandlingar (se avsnitt Dosering), när UFH ges doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen eller när UFH ges under kateterablation vid förmaksflimmer (se avsnitt Interaktioner).
- Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnaden
- Samtidig systemisk behandling med följande starka P-gp-hämmare: ketokonazol, ciklosporin, itraconazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt Interaktioner)
- Mekanisk hjärtklaffprotes som fordrar antikoagulationsbehandling (se avsnitt Farmakodynamik)

## Dosering

### Dosering

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

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

De rekommenderade doserna av Pradaxa vid indikationerna strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE visas i tabell 1.

Tabell 1: Dosrekommendationer för strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE

	Dosrekommendationer
Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller fler riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer)	300 mg Pradaxa som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen
Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna.	300 mg Pradaxa som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen efter behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar
<b>Dossänkning rekommenderas</b>	
Patienter ≥80 år	daglig dos på 220 mg Pradaxa som tas som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen
Patienter som samtidigt använder verapamil	
<b>Dossänkning ska övervägas</b>	
Patienter 75-80 år	daglig dos Pradaxa 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 Pradaxa 220 mg, 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 Varningar och försiktighet, Interaktioner, Farmakodynamik och Farmakokinetik.

Ifall Pradaxa inte tolereras, bör patienter rådask 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 Pradaxa*

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 för att utesluta patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (det vill säga CrCl <30 ml/min) (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstanke om minskande 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 Pradaxa eller så ofta som det behövs i vissa kliniska situationer där det finns anledning att tro att njurfunktionen kan minska eller försämrask (som hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

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

#### *Behandlingstid*

Behandlingstiden med Pradaxa för indikationerna strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE visask i tabell 2.

Tabell 2: Behandlingstid för strokeprevention vid förmaksflimmer och DVT/LE

Indikation	Behandlingstid
Strokeprevention vid förmaksflimmer	Behandlingen är avsedd som långtidsbehandling
DVT/PE	Behandlingslängden ska anpassask individuellt efter noggrann bedömning av fördelarna med behandlingen jämfört med risken för blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 Pradaxa kan tas fram till 6 timmar före nästa schemalagda dos. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dostillfälle, ska den missade dosen hoppask över.

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

### *Utsättning av Pradaxa*

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

### *Övergång mellan behandlingar*

Från Pradaxa till parenterala antikoagulantia:

Efter den sista dosen Pradaxa rekommenderas att vänta 12 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium (se avsnitt Interaktioner).

Från parenterala antikoagulantia till Pradaxa:

Behandlingen med parenteral antikoagulantia bör avbrytas och behandling med Pradaxa påbörjas 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid behandlingsavslut för kontinuerlig behandling (till exempel intravenöst ofraktionerat heparin (UFH)) (se avsnitt Interaktioner).

Från Pradaxa till vitamin-K-antagonister (VKA):

Tid för behandlingsstart av vitamin-K-antagonisten bör anpassas så här:

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, VKA bör påbörjas 3 dagar innan Pradaxa avslutas.
- CrCL  $\geq$  30- < 50 ml/min, VKA bör påbörjas 2 dagar innan Pradaxa avslutas.

Eftersom Pradaxa kan påverka International Normalized Ratio (INR), återspeglar INR-test effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med Pradaxa. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från vitamin-K-antagonister (VKA) till Pradaxa:

Avbryt behandlingen. Pradaxa kan ges så snart INR är <2,0.

### *Elkonvertering (strokeprevention vid förmaksflimmer)*

Patienter kan fortsätta använda Pradaxa under elkonvertering.

### *Kateterablation vid förmaksflimmer (strokeprevention vid förmaksflimmer)*

Kateterablation kan genomföras hos patienter som står på Pradaxabehandling 150 mg två gånger dagligen. Pradaxabehandling behöver inte avbrytas under ingreppet (se avsnitt Farmakodynamik).

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

Patienter med icke valvulärt förmaksflimmer som genomgår en PCI med stentning kan behandlas med Pradaxa i kombination med trombocytageragationshämmare efter att hemostas har uppnåtts (se avsnitt Farmakodynamik).

### *Speciella patientgrupper*

#### *Äldre*

Se tabell 1 ovan för dosändringar i denna patientgrupp.

#### *Patienter med förhöjd blödningsrisk*

Patienter med förhöjd blödningsrisk (se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner, Farmakodynamik och Farmakokinetik) bör övervakas tätt kliniskt (med uppmärksamhet på tecken på blödning eller anemi). Läkaren beslutar utifrån en individuell risk/nyttabedömning för patienten om eventuell dosjustering (se

tabell 1 ovan). Ett koagulationstest (se avsnitt Varningar och försiktighet) 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 blödningsbenägen patient, rekommenderas en reducerad dos på 220 mg taget som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen. Om 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 1 ovan och avsnitt Varningar och försiktighet).

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

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 dosrekommendationen också 300 mg Pradaxa taget som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen. Dock bör en dosreduktion, till 220 mg taget som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen, övervägas för patienter med hög blödningsrisk (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). Noggrann klinisk övervakning rekommenderas för patienter med njurfunktionsnedsättning.

#### *Samtidig användning av Pradaxa och svag till måttlig P-glykoprotein (Pgp)-hämmare, det vill säga amiodaron, kinidin eller verapamil*

Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig användning av amiodaron eller kinidin (se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakokinetik)

Dossänkningar rekommenderas för patienter som använder verapamil samtidigt (se tabell 1 ovan samt avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner). I dessa fall ska Pradaxa och verapamil tas vid samma tidpunkt.

#### *Vikt*

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik) men noggrann övervakning av patienter med en kroppsvikt < 50 kg rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

#### *Kön*

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik).

#### *Pediatrisk population*

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

För indikationen DVT/LE har säkerhet och effekt för Pradaxa för barn från födseln till under 18 år inte fastställts. De data som för närvarande finns tillgängliga beskrivs i avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik men ingen dosrekommendation kan ges.

#### **Administreringsätt**

Pradaxa är avsett för oral användning.

Kapslarna kan tas med eller utan föda. Pradaxa ska sväljas hela med ett glas vatten, för att underlätta transport till magen.

Patienter bör avrådas från att öppna kapseln, eftersom detta kan leda till ökad risk för blödning (se avsnitt Farmakokinetik och 6.6).

## Varningar och försiktighet

### Risk för blödning

Pradaxa 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 trombocyttaggregation. Blödning kan uppstå på olika ställen vid behandling med Pradaxa. Sök efter blödningsställe vid en oförklarad minskning av hemoglobin, hematokrit och/eller blodtryck.

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel (Praxbind, idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av Pradaxas antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning (se avsnitt Överdoserings).

I kliniska studier var Pradaxa förknippat med högre frekvens av större gastrointestinal blödning. En ökad risk sågs hos äldre ( $\geq 75$  år) för dosregimen 150 mg två gånger dagligen. Ytterligare riskfaktorer (se även tabell 3) består av samtidig medicinering med trombocyttaggregationshämmare såsom klopidogrel och acetylsalicylsyra (ASA) eller icke-stereoida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) samt vid förekomst av esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux.

### Riskfaktorer

Tabell 3 summerar faktorer som kan öka blödningsrisken.

Tabell 3: Faktorer som kan öka blödningsrisken

Farmakodynamiska och kinetiska faktorer	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ålder <math>\geq 75</math> år</li></ul>
Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	<p>Betydande:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min)</li><li>• Starka P-gp-hämmare (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner)</li><li>• Samtidig medicinering med svaga till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor se avsnitt Interaktioner)</li></ul> <p>Måttligt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Låg kroppsvikt (<math>&lt; 50</math> kg)</li></ul>
Farmakodynamiska interaktioner (se avsnitt Interaktioner)	<ul style="list-style-type: none"><li>• ASA och andra trombocyttaggregationshämmare såsom klopidogrel</li><li>• NSAID</li><li>• SSRI eller SNRI</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andra läkemedel som kan påverka hemostasen</li> </ul>
Sjukdomar/ingrepp med speciell blödningsrisk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medfödd eller förvärvad koagulationsrubbing</li> <li>• Trombocytopeni eller funktionella trombocytdefekter</li> <li>• Nyligen genomförd biopsi eller större trauma</li> <li>• Bakteriell endokardit</li> <li>• Esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux</li> </ul>

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

#### *Försiktighetsåtgärder och hantering av blödningsrisken*

För hantering av blödningskomplikationer, se även avsnitt Överdoser

#### *Nytta-riskbedömning*

Förekomst av lesioner, tillstånd, procedurer och/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID, trombocyttaggregationshämmare, SSRI och SNRI, se avsnitt Interaktioner), vilka signifikant ökar risken för blödningar, kräver en noggrann risk-nyttabedömning. Pradaxa bör enbart ges om 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 3 ovan). Särskild försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av Pradaxa och verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp-hämmare), framför allt om blödning förekommer hos patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (se avsnitt Interaktioner).

Noggrann observation beträffande tecken på blödning rekommenderas hos patienter vid samtidig administrering med NSAID (se avsnitt Interaktioner).

#### *Utsättning av Pradaxa*

Patienter som utvecklar akut njursvikt måste avbryta behandlingen med Pradaxa (se även avsnitt Kontraindikationer).

Om svåra blödningar uppstår måste behandlingen sättas ut, orsaken till blödningen undersökas och användning av det specifikt reverserande läkemedlet Praxbind (idarucizumab) kan övervägas (se avsnitt Överdoser Hantering av blödningskomplikationer).

#### *Dossänkning*

En dossänkning rekommenderas såsom anges i avsnitt Dosering.

#### *Användning av protonpumpshämmare*

Administrering av protonpumpshämmare (PPI) kan övervägas för att förhindra gastrointestinal blödning.

#### *Koagulationsparametrar på laboratorium*

Även om Pradaxa 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 Farmakodynamik). INR-testet (international normalised ratio) är inte tillförlitligt för patienter som använder Pradaxa, och falskt positiva INR-stegringar har rapporterats. Därför bör INR-test inte utföras.

Tabell 4 visar gränsvärden vid dalvärde för koagulationstest som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk (se avsnitt Farmakodynamik).

Tabell 4: Gränsvärden vid dalvärde för koagulationstest som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk.

Test (dalvärde)	Indikation
	Strokeprevention vid förmaksflimmer och DVT/LE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-faldigt mot övre gräns för normalvärde]	> 3
aPTT [x-faldigt mot övre gräns för normalvärde]	> 2
INR	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 Pradaxa som genomgår kirurgi eller invasiva procedurer har en ökad risk för blödning. Därför kan kirurgiska interventioner kräva att behandlingen med Pradaxa sätts ut tillfälligt. Patienter kan fortsätta använda Pradaxa under elkonvertering. Pradaxabehandling (150 mg två gånger dagligen) behöver inte sättas ut hos patienter som genomgår kateterablation vid förmaksflimmer (se avsnitt Dosering).

Försiktighet bör iakttas när behandlingen sätts ut tillfälligt inför ingrepp då antikoagulationsövervakning behövs. Dabigatran clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion kan ta längre tid (se avsnitt Farmakokinetik). Detta bör beaktas inför eventuella ingrepp. I sådana fall kan ett koagulationstest (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik) hjälpa till att avgöra om hemostasen fortfarande är nedsatt.

#### *Akut kirurgi eller brådskande procedurer*

Pradaxa bör sättas ut tillfälligt. Det finns ett specifikt reverserade läkemedel (Praxbind, idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av Pradaxas antikoagulerande effekt krävs.

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

#### *Subakut kirurgi/procedurer*



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

#### *Elektiv kirurgi*

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

Tabell 5 summerar riktlinjer för behandlingsavbrott inför invasiva eller kirurgiska ingrepp.

Tabell 5: Riktlinjer för behandlingsavbrott inför invasiva eller kirurgiska ingrepp.

Njurfunktion (CrCL, ml/min)	Uppskattad halveringstid (timmar)	Pradaxa 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)

#### *Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunktion*

Procedurer såsom spinalanestesi kan kräva fullständig hemostatisk funktion.

Risken för spinal eller epiduralt hematoma 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 Pradaxa ges. Täta observationer av neurologisk funktion och symtom på spinalt eller epiduralt hematoma krävs för dessa patienter.

#### *Postoperativ fas*

Behandling med Pradaxa 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 måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL 30-50 ml/min), bör behandlas med försiktighet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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

Det finns enbart begränsade data avseende effekt och säkerhet av Pradaxa vid användning på denna patientgrupp varför de ska behandlas med försiktighet.

#### **Nedsatt leverfunktion**

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

#### **Interaktion med P-gp-inducerare**

Samtidig användning av P-gp-inducerare förväntas minska plasmakoncentrationer av dabigatran och bör undvikas (se avsnitt Interaktioner och Farmakokinetik).

### 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, antikardiolipin-antikroppar 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 Farmakodynamik) 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  $\geq 65$  år med antingen diabetes eller hjärtkärlsjukdom, patienter med ejektionsfraktion vänster kammare  $< 40$  %, patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (se avsnitt Farmakodynamik). Dessutom 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)

Säkerhet och effekt har inte fastställts för DVT/LE patienter med aktiv cancer.

## Interaktioner

### Interaktion mellan läkemedels transport genom vävnaderna

Dabigatranetexilat är ett substrat för transportproteinet P-gp. Samtidig användning av P-gp-hämmare (se tabell 6) 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 Dosering, Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Tabell 6: Interaktion mellan läkemedels transport genom vävnaderna

<i>P-gp-hämmare</i>	
<i>Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer)</i>	
Ketokonazol	

	Ketokonazol ökade dabigatrans totala AUC <sub>0-∞</sub> - och C <sub>max</sub> -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-faldigt.
Dronedaron	När dabigatranetexilat och dronedaron gavs samtidigt ökade AUC <sub>0-∞</sub> och C <sub>max</sub> -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-faldigt efter en enstaka dos på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Baserat på <i>in vitro</i> -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.
<i>Samtidig användning rekommenderas inte</i>	
Takrolimus	Takrolimus har <i>in vitro</i> visat en liknande nivå av hämmande effekt på P-gp som det 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.
<i>Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet)</i>	
Verapamil	När dabigatranetexilat (150 mg) gavs samtidigt som oralt verapamil, ökade C <sub>max</sub> och AUC för dabigatran men storleken av ändringen skiftade beroende på tidpunkt för administrering och formuleringen av verapamil (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet). Den största ökningen av dabigatranexponering sågs vid första dosen av verapamil i en beredning med omedelbar frisättning givet en timme före administrering av dabigatranetexilat (ökning av C <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> med cirka 1,9 gånger och AUC med cirka 1,7 gånger) eller vid

	<p>administrering av flera doser verapamil (ökning av <math>C_{max}</math> med cirka 1,6 gånger och AUC med cirka 1,5 gånger).</p> <p>Ingen betydelsefull interaktion sågs då verapamil gavs 2 timmar efter dabigatranetexilat (ökning av <math>C_{max}</math> med cirka 1,1 gång och AUC med cirka 1,2 gång). Detta förklaras av att dabigatran absorberas fullständigt inom 2 timmar.</p>
Amiodaron	<p>När Pradaxa gavs samtidigt som en oral engångsdos av 600 mg amiodaron, var absorptionsgraden och absorptionshastigheten för amiodaron och dess aktiva metabolit DEA i stort sett oförändrade. AUC och <math>C_{max}</math> för dabigatran ökade 1,6-faldigt respektive 1,5-faldigt. Med tanke på den långa halveringstiden för amiodaron kan risken för en interaktion kvarstå veckor efter utsättning av amiodaron (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).</p>
Kinidin	<p>Kinidin gavs i 200 mg-doser varannan timme upp till en totaldos på 1000 mg.</p> <p>Dabigatranetexilat gavs två gånger dagligen i tre dagar i rad, på den tredje dagen antingen med eller utan kinidin. <math>AUC_{\tau,ss}</math> och <math>C_{max,ss}</math> för dabigatran ökade med i genomsnitt 1,53 gånger respektive 1,56 gånger med samtidig kinidindosering (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).</p>
Klaritromycin	<p>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 <math>C_{max}</math> med cirka 1,15 gånger.</p>

Tikagrelor	<p>När en singeldos på 75 mg dabigatranetexilat gavs samtidigt med en laddningsdos på 180 mg tikagrelor ökade dabigatrans AUC och <math>C_{max}</math> 1,73-faldigt respektive 1,95-faldigt. Efter upprepade doser av tikagrelor 90 mg två gånger dagligen är den ökade exponeringen av dabigatran 1,56-faldig respektive 1,46-faldig. Samtidig administrering av en laddningsdos med 180 mg tikagrelor och 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state) ökade <math>AUC_{\tau,ss}</math> och <math>C_{max,ss}</math> för dabigatran 1,49-faldigt respektive 1,65-faldigt 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 <math>AUC_{\tau,ss}</math> och <math>C_{max,ss}</math> för dabigatran till 1,27-faldig respektive 1,23-faldig 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 <math>AUC_{\tau,ss}</math> och <math>C_{max,ss}</math> för dabigatran 1,26-faldigt respektive 1,29-faldigt i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt.</p>
Posakonazol	Posakonazol hämmar också P-gp till viss del, men har inte studerats kliniskt. Försiktighet bör iakttas när Pradaxa administreras samtidigt med posakonazol.
<i>Inducerare av P-gp</i>	
<i>Samtidig användning bör undvikas.</i>	
t.ex. rifampicin, johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepin eller fenytoin	Samtidig administrering förväntas minska dabigatrankoncentrationer.

	<p>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.</p>
<i>Proteashämmare såsom ritonavir</i>	
<i>Samtidig användning rekommenderas inte</i>	
t.ex. ritonavir och dess kombinationer med andra proteashämmare	<p>De påverkar P-gp (antingen som hämmare eller inducerare). Dessa har inte studerats tillsammans med Pradaxa, varför samtidig användning med Pradaxa inte rekommenderas.</p>
<i>P-gp-substrat</i>	
Digoxin	<p>När Pradaxa gavs samtidigt som digoxin i en studie på 24 friska försökspersoner observerades inte några förändringar av digoxin och inga kliniskt relevanta skillnader i dabigatranexponeringen.</p>

### **Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande läkemedel**

Ingen eller begränsad erfarenhet finns från följande behandlingar, som vid samtidig användning av Pradaxa kan öka risken för blödning: antikoagulantia såsom ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH), och heparinderviat (fondaparinux, desirudin), trombolytiska läkemedel och vitamin K-antagonister, rivaroxaban eller andra perorala antikoagulantia (se avsnitt Kontraindikationer) och trombocyttaggregationshämmande läkemedel såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran och sulfinpyrazon (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Från de begränsade data som samlades in i fas-III-studien RE-LY (se avsnitt Farmakodynamik) 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 Kontraindikationer). Dessutom, samtidig användning av trombocyttaggregationshämmande läkemedel, ASA eller klopidogrel ungefär fördubblade blödningsfrekvensen för både dabigatranetexilat och warfarin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Tabell 7: Interaktioner med antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande 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 blodplättsaggregering (som effektmått för klopidogrel) i huvudsak oförändrat när kombinationsbehandling jämfördes med respektive monoterapi. Med en initialdos på 300 mg eller 600 mg klopidogrel ökade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran med omkring 30-40 % (se avsnitt Varningar och försiktighet).
ASA	Tillägg av ASA till 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 Varningar och försiktighet).
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 vid 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 vara på grund av en carry-overeffekt vid enoxaparinbehandling och anses inte vara kliniskt relevant. Övriga dabigatranrelaterade antikoagulationstest ändrades inte signifikant efter förbehandlingen med enoxaparin.

## Övriga interaktioner

Tabell 8: Övriga interaktioner

*Selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI) eller selektiva serotonin/noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI)*

SSRI, SNRI	SSRI och SNRI ökade blödningsrisken i alla behandlingsgrupper i RE-LY.
<i>Substanser som påverkar pH i magsäcken</i>	
Pantoprazol	När Pradaxa tillfördes samtidigt som pantoprazol, observerades en minskning av AUC för dabigatran med ca 30 %. Pantoprazol och andra protonpumpshämmare (PPI) gavs samtidigt som Pradaxa i kliniska studier men samtidig PPI-användning verkade inte minska Pradaxas effekt.
Ranitidin	Tillförsel av ranitidin samtidigt som Pradaxa ledde inte till några kliniskt relevanta effekter på absorptionsgraden för dabigatran.

### Interaktioner som har samband med den metabola profilen av dabigatranetexilat och dabigatran

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

## Graviditet

Kategori B:3.

### Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under behandling med Pradaxa.

### Graviditet

Data från behandling med Pradaxa hos gravida kvinnor är begränsade. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd. Gravida kvinnor ska inte behandlas med Pradaxa om det inte är helt nödvändigt.

## Amning

Grupp IVa.

Det finns inga kliniska data beträffande effekten av Pradaxa på barn som ammas. Amningen ska avbrytas under behandling med Pradaxa.

## Fertilitet

Inga uppgifter finns tillgängliga.

I djurstudier observerades en effekt på honors fertilitet i form av minskning av implantation och en ökning av pre-implantationförlust vid 70 mg/kg (motsvarande femfaldigt högre plasmanivåer jämfört med patienter). Inga övriga effekter på kvinnlig fertilitet observerades. Manlig fertilitet 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 råttan 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 observerats hos patient).

## Trafik



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

## Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhet för Pradaxa har utvärderats i en pivotal studie i vilken profylax av stroke och systemisk embolism utvärderades hos patienter med förmaksflimmer, i två DVT/LE-behandlingsstudier med aktiv kontroll och i en DVT/LE-profylaxstudie. I dessa fyra fas III-studier exponerades 16 709 patienter för Pradaxa (se tabell 9).

Tabell 9: Antal studerade patienter, maximal dygnsdos i fas III-studier

Indikation	Antal patienter behandlade med Pradaxa	Maximal dygnsdos
Prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer	6 059 5 983	300 mg 220 mg
DVT/LE-behandling (RE-COVER, RE-COVER II)	2 553	300 mg
DVT/LE-profylax (RE-MEDY, RE-SONATE)	2 114	300 mg

Totalt upplevdes biverkningar av omkring 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.

De händelser som rapporterades oftast var blödningar som totalt förekom hos 16,6 % hos patienterna med förmaksflimmer som fick förebyggande långtidsbehandling mot stroke och systemisk embolism och hos 14,4 % av patienterna som behandlades för DVT/LE. Vidare förekom blödning hos 19,4% av patienterna i den DVT/LE-förebyggande studien, RE-MEDY, och hos 10,5% av patienterna i den DVT/LE- förebyggande studien RE-SONATE.

Eftersom patientpopulationerna för de tre olika indikationerna inte är jämförbara och blödningshändelser drabbar olika organsystem, följer en summerande beskrivning i tabell 11-14 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 10 visar biverkningar som identifierats från studier och från uppföljning av läkemedlet efter godkännandet för indikationerna prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med hjärtflimmer, DVT/LE-behandling och DVT/LE-förebyggande behandling. De listas under olika rubriker för systemorganklass (SOC) och frekvens enligt följande konvention: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ); vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 10: Biverkningar

	Frekvens	
Organklass		DVT/LE behandling och förebyggande av DVT/LE

	Prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		
Anemi	Vanliga	Mindre vanliga
Minskat hemoglobin	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Trombocytopeni	Mindre vanliga	Sällsynta
Minskat hematokrit	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>		
Överkänslighet	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Pruritus	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta	Sällsynta
Angioödem	Sällsynta	Sällsynta
Urtikaria	Sällsynta	Sällsynta
Bronkialspasm	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		
Intrakraniell blödning	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodkärl		
Hematom	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		
Näsblödning	Vanliga	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>		
Gastrointestinal blödning	Vanliga	Vanliga
Buksmärta	Vanliga	Mindre vanliga
Diarré	Vanliga	Mindre vanliga
Dyspepsi	Vanliga	Vanliga
Illamående	Vanliga	Mindre vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga	Vanliga
Hemorroidblödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magsår inklusive sår i esofagus	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Gastroesofagit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Kräkning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sväljsvårigheter	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Lever och gallvägar</i>		
Avvikande leverfunktioner/ leverfunktionstest	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt ALAT	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt ASAT	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymmer	Sällsynta	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Sällsynta	Ingen känd frekvens

<i>Hud och subkutan vävnad</i>		
Hudblödning	Vanliga	Vanliga
Alopeci	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		
Hemartros	Sällsynta	Mindre vanliga
<i>Njurar och urinvägar</i>		
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Vanliga	Vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		
Blödning vid injektionsstället	Sällsynta	Sällsynta
Blödning vid kateter	Sällsynta	Sällsynta
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>		
Traumatisk blödning	Sällsynta	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsställe	Sällsynta	Sällsynta

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Blödningsreaktioner*

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användning av Pradaxa 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 Pradaxa 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 Varningar och försiktighet Risk för blödning). Blödningskomplikationer kan manifestaras som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock.

Kända blödningskomplikationer såsom kompartmentsyndrom och akut njursvikt på grund av hypoperfusion har rapporterats för Pradaxa. 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 i händelse av okontrollerad blödning (se avsnitt Överdoserings).

### *Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke valvulärt förmaksflimmer (NVA) med en eller flera riskfaktorer*

Tabell 11 visar blödningshändelser fördelat på större blödning och blödning i de pivotala studierna som utvärderade prevention av tromboembolisk stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer.

Tabell 11: Blödningshändelser i studierna som utvärderade prevention av tromboembolisk stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer.

	Pradaxa 110 mg två gånger dagligen	Pradaxa 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 Pradaxa 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 dosstyrkor Pradaxa gav en statistiskt signifikant lägre total blödningsfrekvens. Försökspersoner som randomiserades till Pradaxa 110 mg två gånger dagligen hade en signifikant lägre risk för större blödning jämfört med warfarin (riskkvot 0,81 [ $p=0,0027$ ]). Försökspersoner som randomiserades till Pradaxa 150 mg två gånger dagligen hade signifikant högre risk för större gastrointestinal blödning jämfört med warfarin (riskkvot 1,48 [ $p=0,0005$ ]). Denna effekt sågs framför allt hos patienter  $\geq 75$  år. Den kliniska nyttan av dabigatran i avseendet prevention av stroke och systemisk embolism samt minskad risk för intrakraniell blödning jämfört med warfarin står fast för individuella undergrupper, till exempel njurfunktionsnedsättning, ålder, samtidig användning av trombocyttaggregationshämmare eller p-gp-hämmare. Även om vissa patientundergrupper får ökad risk för allvarlig blödning på grund av behandling med antikoagulantia, så är den överskjutande blödningsrisken med dabigatran orsakad av gastrointestinal blödning vilket vanligtvis uppstår inom de första 3-6 månadernas Pradaxabehandling.

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

Tabell 12 visar blödningshändelser i de poolade pivotala studierna RE-COVER och RE-COVER II som utvärderade behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). I de poolade studierna var de primära säkerhetsvariablerna större blödningar, större eller kliniskt relevant blödning samt blödning signifikant lägre än för warfarin vid en nominell alfa-nivå på 5 %.

Tabell 12: Blödningshändelser i studierna RE-COVER och RE-COVER II som utvärderade behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE).

	Pradaxa 150 mg två gånger dagligen	Warfarin	Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)
Patienter inkluderade i säkerhetsanalys	2 456	2 462	
Större blödningar	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 blödningar/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)

Blödningshändelserna för båda behandlingarna räknades från första intag av Pradaxa eller warfarin efter avslutad behandling med parenteral antikoagulantia (endast den orala behandlingsperioden). Detta inkluderar alla blödningar som inträffade under Pradaxabehandling. Alla blödningar som inträffade under warfarinbehandling inkluderades, utom de som inträffade under den överlappande perioden mellan warfarin- och parenteral behandling.

Tabell 13 visar blödningar i den pivotala RE-MEDY-studien som utvärderade förebyggande av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Vissa blödningshändelser (större blödningar/kliniskt relevanta blödningar) var signifikant lägre vid en nominell alfa-nivå på 5 % hos patienter som fått Pradaxa i jämförelse med de som fått warfarin.

Tabell 13: Blödningshändelser i RE-MEDY-studien som utvärderade förebyggande av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE).

	Pradaxa 150 mg två gånger dagligen	Warfarin	Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)
Behandlade patienter	1 430	1 426	
Större blödningar	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 blödningar/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 antingen kohort eller behandling

Tabell 14 visar blödningshändelser i den pivotala studien RE-SONATE som utvärderade förebyggande av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Frekvensen av kombinationen större blödningar/kliniskt relevanta blödningar samt frekvensen av blödning av något slag var signifikant lägre vid en nominell alfa-nivå på 5 % hos patienter som fått placebo i jämförelse med de som fått Pradaxa.

Tabell 14: Blödningshändelser i RE-SONATE som utvärderade förebyggande av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE).

	Pradaxa 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Riskkvot i jämförelse med placebo (95 % KI)
Behandlade patienter	684	659	
Större blödningar	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 blödningar/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 ingen händelse förekom i någon av behandlingarna.

### Pediatrisk population (DVT/LE)

I den kliniska studien 1160.88 fick totalt 9 ungdomar (ålder 12 till < 18 år) med diagnosen primär VTE en initial dos dabigatranetexilat motsvarande 1,71 ( $\pm$  10 %) mg/kg kroppsvikt. Baserat på dabigatrankoncentrationen, som bestämdes med testet för beräknad utspädd trombintid och klinisk bedömning, justerades dosen till måldosen 2,14 ( $\pm$  10%) mg/kg kroppsvikt dabigatranetexilat. Under behandling upplevde 2 (22,1 %) patienter milda biverkningar (gastroesofageal reflux/buksmärta; obehag i buken) och 1 (11,1 %) patient fick en icke relaterad allvarlig biverkan (återkommande VTE i benet) under perioden efter behandlingen > 3 dagar efter avslutad dabigatranetexilatbehandling.

### 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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

Högre doser av Pradaxa än de rekommenderade utsätter patienten för ökad risk för blödning.

Vid misstanke om överdos kan koagulationstest vara av värde för att bedöma blödningsrisken (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik). Ett kalibrerat kvantitativt dTT-test eller upprepade dTT-mätvärden kan göra det möjligt att förutsäga hur lång tid det tar tills en viss nivå av dabigatran nås (se avsnitt Farmakodynamik) även om ytterligare åtgärder initieras, exempelvis dialys.

Vid för hög nivå av antikoagulation kan behandlingsavbrott av Pradaxa krävas. Eftersom dabigatran huvudsakligen utsöndras via njurarna är det viktigt att upprätthålla adekvat diures. Eftersom proteinbindningsgraden är låg kan dabigatran dialyseras; från de kliniska studierna finns dock begränsad klinisk erfarenhet som visar användbarheten av detta tillvägagångssätt (se avsnitt Farmakokinetik).

### Hantering av blödningskomplikationer

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

Vid situationer när snabb reversering av Pradaxas antikoagulerande effekt krävs, finns ett specifikt reverserade läkemedel tillgängligt (Praxbind, idarucizumab) som motverkar Pradaxas farmakodynamiska effekt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Faktorkoncentrat (aktiverat eller icke aktiverat) eller rekombinant faktor VIIa kan beaktas, då 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 begränsad. Koagulationstest kan bli otillförlitliga efter administrering av faktorkoncentrat. Försiktighet bör iakttas vid tolkning av dessa tester. Administrering av trombocyt koncentrat bör övervägas vid konstaterad trombocytopeni eller då långtidsverkande trombocyt hämmande läkemedel har använts. All symptomatisk behandling bör ges enligt läkarens bedömning.

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

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

Dabigatranetexilat är en liten *pro drug*-molekyl utan farmakologisk aktivitet. Efter oral tillförsel 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 tromber förhindras. Dabigatran hämmar fritt trombin, fibrinbundet trombin och trombininducerad trombocyt aggregation.

### Farmakodynamisk effekt

Djurstudier *in vivo* och *ex vivo* har visat antitrombotisk effekt och antikoagulerande aktivitet av dabigatran efter intravenös tillförsel och av dabigatranetexilat efter oral tillförsel 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 antikoagulationseffekten, framför allt inte vid höga plasmakoncentrationer av dabigatran. Även om höga aPTT-värden bör tolkas försiktigt tyder ett högt aPTT-värde på en antikoagulationseffekt hos patienten.

Ett allmänt antagande är att dessa mått på antikoagulationsaktiviteten speglar 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 kan anses vara förknippat med en ökad risk för blödning (gränsvärde för aPTT, se avsnitt Varningar och försiktighet, tabell 4).

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). Dalvärdet av plasmakoncentrationen av dabigatran, mätt mot slutet av doseringsintervallet på morgonen (det vill säga 12 timmar efter en kvällsdos på 150 mg) var i genomsnitt 91,0 ng/ml, med spridning från 61,0 till 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 höjning 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 90:e percentilen.

Hos patienter som behandlades mot DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen, var det geometriska medeldalvärdet för plasmakoncentrationen av dabigatran, mätt inom 10-16 timmar efter dosering, vid slutet av doseringsintervallet (dvs 12 timmar efter 150 mg dabigatran dosen på kvällen) 59,7 ng/ml med spridning mellan 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 plasmakoncentrationen av dabigatran uppmätt vid dalvärdet (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 höjning mot övre gräns för normalvärde vid den 90:e percentilen,
- aPTT var 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.

### *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 parallellgrupstudie med två blindade doseringar av dabigatranetexilat (110 mg och 150 mg två gånger dagligen) jämfört med öppen warfarin användning 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 på 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 CHADS<sub>2</sub>-poäng 2,1 till dabigatranetexilat. Patientpopulationen var till 64% män; 70% var kaukasier och 16% asiater. För patienter som randomiserats till warfarin var den genomsnittliga 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 på prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer och gav 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 warfarins. 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 Pradaxas fördelar jämfört med warfarin.

Tabellerna 15-17 visar i detalj huvudresultaten i den övergripande populationen:

Tabell 15: Analys av första stroke eller systemisk embolism (primära effektmått) under RE-LY-studietiden.

	<b>Pradaxa 110 mg två gånger dagligen</b>	<b>Pradaxa 150 mg två gånger dagligen</b>	<b>Warfarin</b>
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
<b>Stroke och/eller systemisk embolism</b>			
- 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 16: Analys av första händelse av ischemisk eller hemorragisk stroke under RE-LY-studietiden.

	<b>Pradaxa 110 mg två gånger dagligen</b>	<b>Pradaxa 150 mg två gånger dagligen</b>	<b>Warfarin</b>
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
<b>Stroke</b>			
- 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	
<b>Systemisk embolism</b>			
- 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	
<b>Ischemisk stroke</b>			
- Incidenser (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	

	Pradaxa 110 mg två gånger dagligen	Pradaxa 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
- Riskkvot i jämförelse med warfarin (95% KI)			
- p-värde	0,3138	0,0351	-
<b>Hemorragisk stroke</b>			
- 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 11: Analys av mortalitet oavsett orsak samt kardiovaskulär överlevnad under RE-LY-studietiden.

	Pradaxa 110 mg två gånger dagligen	Pradaxa 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
<b>Mortalitet oavsett orsak</b>			
- 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	
<b>Vaskulär mortalitet</b>			
- 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 18-19 visar resultat av effekt- och säkerhetsmått i relevanta undergrupper:

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

Tabell 18: Riskkvot och 95 % konfidensintervall för stroke/systemisk embolism fördelat på undergrupper.

Effektmått	Pradaxa 110 mg två gånger dagligen mot warfarin	Pradaxa 150 mg två gånger dagligen mot warfarin
<b>Ålder (år)</b>		
<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)
<b>Kreatininclearance (ml/min)</b>		
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 säkerhetsmålet 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  $\geq 75$  år. Samtidig användning av trombocyttaggregationshämmarna ASA eller klopidogrel ungefär fördubblar frekvens av större blödningshändelse för både dabigatranetexilat och warfarin. Det fanns ingen signifikant påverkan på behandlingseffekt för undergrupperna njurfunktion och CHADS<sub>2</sub>-poäng.

Tabell 19: Riskkvot och 95 % KI för större blödning fördelat på undergrupper.

Effektmått	Pradaxa 110 mg två gånger dagligen mot warfarin	Pradaxa 150 mg två gånger dagligen mot warfarin
<b>Ålder (år)</b>		
<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 (0,83, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
<b>Kreatininclearance (ml/min)</b>		
30 ≤ och <50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,72, 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 hade randomiserats till att få dabigatranetexilat i RE-LY studien och 86 % av alla valbara patienterna till RELY-ABLE studien.

Under de ytterligare 2,5 åren av behandling i RELY-ABLE, med en maximal exponering i 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<sub>2</sub>- 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 genomgår kateterablation vid förmaksflimmer*

En prospektiv, randomiserad, öppen, multicenter, explorativ studie med blindad, centralt bedömd utvärdering av resultatmått (RE-CIRCUIT) genomfördes på 704 patienter som stod på stabil antikoagulationsbehandling. Studien jämförde oavbruten behandling med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen med oavbruten behandling med INR-justerat warfarin vid kateterablation av paroxysmalt eller persisterande förmaksflimmer. Av de 704 inkluderade patienterna genomgick 317 ablation av förmaksflimmer med oavbruten behandling med dabigatran och 318 genomgick ablation av förmaksflimmer med oavbruten behandling med warfarin. Alla patienter genomgick en transesofageal ekokardiografi (TEE) före kateterablation. Det primära resultatet (blödningar som bedöms vara större enligt ISTH-kriterier) förekom hos 5 (1,6 %) patienter i gruppen som fick dabigatranetexilat och hos 22 (6,9 %) patienter i gruppen som fick warfarin (absolut riskskillnad -5,3 %; 95 % KI -8,4, -2,2; P=0,0009). Det förekom ingen händelse av stroke/systemisk embolism/TIA (kombination) i gruppen som fick dabigatranetexilat, och en händelse (TIA) i gruppen som fick warfarin från tiden för ablation och fram till 8 veckor efter ablation. Denna explorativa studie visade att dabigatranetexilat var associerat med en signifikant reduktion av frekvensen av större blödningshändelser jämfört med INR-justerat warfarin vid ablation.

#### *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 (P2Y<sub>12</sub>-antagonist) jämfört med trippelterapi med warfarin (justerad till INR 2,0-3,0) plus klopidogrel eller tikagrelor och acetylsalicylsyra 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 ( $\geq 80$  år för samtliga länder,  $\geq 70$  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-överlägsna 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-överlägsenhet). Inga statistiska skillnader sågs mellan de enskilda komponenterna i effektmåttet 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-överlägsenhet för en kombination av tromboemboliska händelser, hos patienter med förmaksflimmer som genomgått en PCI med stentning.

#### *Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) hos vuxna (DVT/LE behandling)*

Effekt och säkerhet undersöktes i två multicenter, randomiserade, dubbel-blinda, upprepade parallellgrupstudier: 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 för att minska förekomsten av 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 20: 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.

	<b>Pradaxa 150 mg två gånger dagligen</b>	<b>Warfarin</b>
Behandlade patienter	2 553	2 554
	68 (2,7%)	62 (2,4%)

	<b>Pradaxa 150 mg två gånger dagligen</b>	<b>Warfarin</b>
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall		
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95% konfidensintervall)	1,09 (0,77, 1,54)	
Sekundära effektmått		
Återkommande VTE och dödsfall oberoende av orsak	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 oberoende av orsak	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95 % konfidensintervall	1,49, 2,62	1,52, 2,66

*Förebyggande av återkommande djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) hos vuxna (förebyggande av DVT/LE)*

Två randomiserade, dubbel-blinda parallellgruppstudier utfördes med patienter som tidigare fått antikoagulationsbehandling. I RE-MEDY, en warfarin kontrollerad studie, inkluderades patienter som redan behandlats i 3 till 12 månader som hade behov av fortsatt antikoagulationsbehandling och i RE-SONATE, den placebokontrollerade studien, 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 till 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 risikkvot och 2,8 för skillnad i risk).

Tabell 21: 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.

	<b>Pradaxa 150 mg två gånger dagligen</b>	<b>Warfarin</b>
Behandlade patienter	1 430	1 426
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95% konfidensintervall)	1,44 (0,78, 2,64)	
non-inferiority marginal	2,85	

	<b>Pradaxa 150 mg två gånger dagligen</b>	<b>Warfarin</b>
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 oberoende av orsak	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 oavsett orsak	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 för 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 för att förbygga 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 uppföljning för observation 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% CI 0,42, 0,88),  $p = 0,0082$ ).

Tabell 22: 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.

	<b>Pradaxa 150 mg två gånger dagligen</b>	<b>Placebo</b>
Behandlade patienter	681	662
	3 (0,4%)	37 (5,6%)

	Pradaxa 150 mg två gånger dagligen	Placebo
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall		
Risikkvot 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 oberoende av orsak	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 oberoende av orsak	0 (0)	2 (0,3%)
95% konfidensintervall	0,00, 0,54	0,04, 1,09

#### *Kliniska studier av prevention 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 sjukhusvistelsen) och patienter som för mer än tre månader sedan erhållit en mekanisk hjärtklaff. Fler tromboemboliska händelser (främst stroke och symtomatisk/asymtomatisk trombos på hjärtklaffprotes) och fler blödningshändelser observerades med dabigatranetexilat än med warfarin. Hos de nyopererade patienterna förekom större blödning framför allt som postoperativ hemorragisk perikardiell utgjutning, speciellt hos patienter som påbörjade dabigatranbehandling tidigt efter hjärtklaffsbytet (det vill säga på tredje dagen)(se avsnitt Kontraindikationer).

#### *Pediatrik population*

Europeiska läkemedelsmyndigheten har givit anstånd från skyldigheten att redovisa resultat i alla pediatrika undergrupper vid studier av Pradaxa som profylax för den godkända indikationen (se avsnitt Dosering för information om pediatrik användning).

Farmakokinetiken och farmakodynamiken för dabigatranetexilat givet två gånger dagligen under tre dagar i rad (totalt 6 doser) vid slutet av standard antikoagulationsbehandling utvärderades i en öppen säkerhets- och toleransstudie med 9 stabila ungdomar (12 till < 18 år). Alla patienter fick en initial oral dos av dabigatranetexilat 1,71 ( $\pm$  10 %) mg/kg (80 % av vuxendosen, 150 mg/70 kg justerad för patientens vikt). Baserat på dabigatrankoncentrationen och klinisk bedömning modifierades sedan dosen till måldosen 2,14 ( $\pm$  10 %) mg/kg dabigatranetexilat (100 % av vuxendosen, justerad för patientens vikt). Inom detta begränsade antal ungdomar tolererades dabigatranetexilatkapslarna uppenbarligen, med endast tre fall av mild och övergående gastrointestinal biverkan, rapporterat av två patienter. I överensstämmelse med den relativt låga exponeringen var koagulationen efter 72 timmar (uppskattad dalnivå för dabigatran vid eller nära steady state) endast något förlängd med ökning motvarande 1,60 gånger för aPTT vid maximum,



1,86 gånger för ECT respektive 1,36 gånger för Hemoclot<sup>®</sup> TT (Anti-FIIa). Plasmakoncentrationerna av dabigatran som observerades efter 72 timmar var relativt låga, mellan 32,9 ng/ml och 97,2 ng/ml, vid finala doser på mellan 100 mg och 150 mg (geometriskt medelvärde för dosnormaliserad total plasmakoncentration av dabigatran var 0,493 ng/ml/mg).

## Farmakokinetik

Efter oral administrering omvandlas dabigatranetexilat snabbt och fullständigt till dabigatran, som är den aktiva formen i plasma. Klyvning av dabigatranetexilat (*pro drug*) genom esteraskatalyserad hydrolys till den aktiva formen dabigatran är den dominerande metabola reaktionen. Absolut biologisk tillgänglighet av dabigatran efter oral tillförelse av Pradaxa var ca 6,5%.

Efter oral administrering av Pradaxa till friska frivilliga försökspersoner, karaktäriserades den farmakokinetiska profilen av dabigatran i plasma av en snabb ökning av plasmakoncentrationen med  $C_{max}$  uppnått inom 0,5 till 2 timmar efter tillförelse.

### Absorption

En studie som utvärderade den post-operativa absorptionen av dabigatranetexilat, 1-3 timmar efter operation, visade relativt långsam absorption jämfört med friska frivilliga försökspersoner med en jämn plasmakoncentration-tid-profil utan höga maximala plasmakoncentrationer. Maximal plasmakoncentration uppnåddes 6 timmar efter administrering under den postoperativa perioden beroende på bidragande faktorer såsom anestesi, gastrointestinal pares och påverkan av kirurgi oberoende av formulering av läkemedlet. Ytterligare en studie visade att långsam och fördröjd absorption vanligen endast förekommer på operationsdagen. Påföljande dagar var absorptionen av dabigatran snabb, maximal plasmakoncentration uppnås 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 hydroxypropylmetylcellulosa (HPMC). För att undvika oavsiktlig ökning av biotillgängligheten av dabigatranetexilat, ska HPMC-kapslar inte öppnas vid klinisk användning (se avsnitt Dosering).

### 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 engångsdos av radioaktivt märkt dabigatran till friska frivilliga manliga försökspersoner. Efter en intravenös dos, eliminerades den radioaktivitet som härrörde från dabigatran i framförallt urinen (85%). Utsöndring i faeces motsvarade 6% av den tillförda dosen. Totalt återfanns 88-94% av radioaktiviteten från den givna dosen 168 timmar efter dosering. Dabigatran konjugeras till farmakologiskt aktiva acylglukuronider. Fyra positions-isomerer, 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 23.

### Särskilda patientgrupper

#### *Njurfunktionsnedsättning*

I en fas I-studie var exponeringen (AUC) för dabigatran efter oral administrering av Pradaxa ca 2,7 gånger högre hos försökspersoner med måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance mellan 30-50 ml/min) än hos de utan njurinsufficiens.

Hos ett mindre antal försökspersoner med svår njurinsufficiens (kreatininclearance mellan 10-30 ml/min) var exponeringen (AUC) för dabigatran ca 6 gånger högre och halveringstiden ca 2 gånger längre än i en population utan njurinsufficiens (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Tabell 23: Halveringstid av total dabigatran för friska försökspersoner och försökspersoner med nedsatt njurfunktion.

<b>Glomerulär filtrationshastighet (kreatininclearance) [ml/min]</b>	<b>g(medel) (gCV%; intervall) halveringstid [timmar]</b>
≥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 patienter med terminal njursvikt (ESRD) utan förmaksflimmer. Dialysen utfördes med dialyshastigheten 700 ml/min i fyra timmar och med blodflöden på antingen 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Detta ledde till att 50% av fritt dabigatran respektive 60% av total dabigatrankoncentration avlägsnades. Mängden substans som avlägsnas genom dialys är proportionell mot blodflödet upp till en blodflödes hastighet på 300 ml/min. Dabigatrans antikoagulerande aktivitet minskade med minskande plasmakoncentrationer och PK/PD-förhållandet påverkades inte av denna procedur.

Mediankreatininclearance i RE-LY-studien var 68,4 ml/min. Nära hälften (45,8%) av patienterna i RE-LY hade kreatininclearance >50 -<80 ml/min. Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance

mellan 30-50 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 (kreatininclearance  $\geq 80$  ml/min).

Median CrCL i RE-COVER-studien var 100,4 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 1,8 respektive 3,6 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  $\geq 75$  år och med omkring 22% lägre dalnivå för patienter  $<65$  år jämfört med patienter mellan 65 och 75 år (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

#### *Leverinsufficiens*

Det var ingen skillnad i exponering för dabigatran hos 12 personer med måttlig leverinsufficiens (Child Pugh B) jämfört med 12 kontroller (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

#### *Kroppsvikt*

Dalvärden för dabigatrankoncentrationer var omkring 20% lägre för patienter med en kroppsvikt över 100 kg jämfört med intervallet 50-100 kg. Majoriteten (80,8%) av försökspersonerna befann sig i kategorin  $\geq 50$  kg och  $<100$  kg där ingen klar skillnad observerades (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet). Kliniska data för patienter  $<50$  kg är begränsade.

#### *Kön*

För kvinnliga förmaksflimmerpatienter var dalvärden och koncentrationer efter dos i genomsnitt 30% högre. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Dosering).

#### *Etniskt ursprung*

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

#### *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).

## **Prekliniska uppgifter**

Icke-kliniska data visade ingen speciell risk för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad tillförel och genotoxicitet.

De effekter som observerades i toxicitetsstudierna vid upprepad tillförel orsakades av förstärkta farmakologiska 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 observerades hos patienter).

I en livslång toxikologistudie på råtta och mus fanns det ingen evidens för någon carcinogen potential vid dabigatrandoser upp till maximalt 200 mg/kg.

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

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje hård kapsel innehåller 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

### Innehåll i kapseln

- Vinsyra
- Akaciagummi
- Hypromellos
- Dimetikon 350
- Talk
- Hydroxietylcellulosa

### Kapselhölje

- Karragenan
- Kaliumklorid
- Titandioxid
- Indigokarmin (E 132)
- Hypromellos

### Svart tryckfärg

- Shellack
- Svart järnoxid (E 172)
- Kaliumhydroxid

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Miljöpåverkan

## *Dabigatran*

Miljörisk: Användning av dabigatran har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Dabigatran bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Dabigatran har låg potential att bioackumuleras.

### **Detaljerad miljöinformation**

#### **Predicted Environmental Concentration (PEC)**

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 0.13 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 932.8 kg Dabigatran (corresponding to 1431.8 kg Dabigatran etexilate mesilate, total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS)

R = 0 % removal rate.

P = number of inhabitants in Sweden =  $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (I)

#### **Predicted No Effect Concentration (PNEC)**

PNEC = 100  $\mu\text{g/L}$

The PNEC has been derived from the lowest NOEC of 1.0 mg/L in crustaceans (*Daphnia magna*, 21d, mortality). An assessment factor of 10 is used based on the availability of three long-term NOEC values in crustaceans in accordance with ECHA Guidelines (I).

Algae (Green algae, *Scenedesmus subspicatus*) (OECD 201)(II):

NOEC 72h (growth inhibition) = 10.4 mg/L (solubility limit)

Crustacean (Water flea, *Daphnia magna*):

Chronic toxicity (OECD 211)(II)

NOEC 21d (mortality) = 1.0 mg/L

LOEC 21d (mortality) = 3.1 mg/L

Fish (Zebrafish, *Danio rerio*)(OECD 210, GLP) (II):

Chronic toxicity (OECD 210)

NOEC 35d (survival of larvae and juvenile fish) = 3.5 mg/L

LOEC 35d (survival of larvae and juvenile fish) = 10.5 mg/L

Other ecotoxicity data

No inhibition of activated sludge was observed at concentrations up to 1000 mg/L (OECD 209) (II).

#### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

$\text{PEC/PNEC} = 0.13/100 = 1.3 \cdot 10^{-3}$ , i.e.  $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$  which justifies the phrase "Use of Dabigatran etexilate has been considered to result in insignificant environmental risk".

#### **Degradation**

Biotic degradation

Ready degradability:

Based on structural similarities to other compounds ("read-across"), Dabigatran is not expected to readily biodegrade (II)

Inherent degradability:

No data

Simulation studies:

The result of an OECD 308 study on Dabigatran indicated that the substance will disappear rapidly from aerobic aquatic systems (river and pond), mainly via binding to sediment and formation of several minor metabolites (III). Within 14 days, the amount of radioactivity in the water phase decreased to 17.8% and 19.7% for river and pond, respectively. At the end of incubation, 101 days, the corresponding values were 3.9% and 5.8%, respectively, of the applied radioactivity. DT50 values of 3.65 and 3.19 days were calculated for the river and the pond system, respectively. Once in the sediment, Dabigatran slowly degraded into minor metabolites. After extraction using acetonitrile/water (8:2 v/v) the level of Dabigatran in the sediment extracts was low, ranging from 3.4 - 6.4% in the river system and 1.3 - 2.9% in the pond system, respectively, throughout the 101 day incubation period. Thereafter it further declined and after 101 days Dabigatran was no longer extractable from the pond sediment and accounted for only 3.1% in the river sediment. The amount of non-extractable radioactivity was very high for both test system. Due to the very low amounts of extractable Dabigatran present in the sediment, its half-life could not be calculated for this compartment. Using harsh acidic extraction (acetonitrile/0.1M HCL; 1;1 v/v) under reflux conditions the level of extractable Dabigatran increased from 5% (river) and 1% (pond) on day 1 to 37% and 20.5%, respectively, on day 101.

#### **Abiotic degradation**

**Hydrolysis:** In a Boehringer Ingelheim standardized in-house method Dabigatran in aqueous solutions at various pH values and at elevated temperatures (60°C) underwent substantial hydrolytic decomposition. Hydrolysis was pH dependent and occurred in acidic and basic solutions whereas under neutral conditions the hydrolysis was much reduced (II).

**Photolysis:** After 22 hours of light irradiation (320-800 nm at 250 W/m<sup>2</sup>) in a suntest according to ICH the total amount of impurities was 8.2% (II).

**Justification of chosen degradation phrase:**

Dabigatran lacks data on biotic degradation however QSAR data suggest that Dabigatran is not readily biodegradable. Data on abiotic degradation suggest that the substance does not undergo substantial hydrolysis at neutral pH or photolysis. However, an OECD Guideline 308 study showed, in accordance with FASS criteria (IV), 50% dissipation times (DT50) of  $\leq 32$  days, where Dabigatran rapidly and strongly binds to sediment. Extraction with acetonitrile/water did not significantly affect the amount of extractable substance, though extraction with acetonitrile/HCL under reflux conditions did increase the amount of extractable substance, however this is not considered environmentally relevant. Based on these data Dabigatran etexilate is considered "degraded in the environment".

#### **Bioaccumulation**

**Partitioning coefficient:**

A log Kow of  $< -2.2$  at pH 7 was determined for Dabigatran in an OECD 107 study with no pH dependency between pH 5 to 9 (II).

**Justification of chosen bioaccumulation phrase:**

Based on the data showing an n-octanol/water partition coefficient of  $< -2.2$  Dabigatran etexilate is considered to have "low potential for bioaccumulation".

#### **Excretion (metabolism)**

A human ADME study using <sup>14</sup>C-labelled Dabigatran etexilate demonstrated that following oral exposure Dabigatran etexilate is rapidly and almost completely metabolized to its active form Dabigatran (II). Dabigatran is by far the dominant form excreted in urine and faeces with only minor amounts of metabolites found.

#### **PBT/vPvB assessment**

Dabigatran etexilate is considered not to fulfil the criteria for PBT or vPvB.

#### **References**

- I. European Chemicals Agency (ECHA), 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterization of dose[concentration]-response for environment.
- II. Boehringer Ingelheim Environmental Assessment Dabigatran Etxilate  
[http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r10\\_en.pdf](http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r10_en.pdf)
- III. Boehringer Ingelheim Internal Report U06-0223.
- IV. FASS (2012). Environmental classification of pharmaceuticals at [www.fass.se](http://www.fass.se), Guidance for pharmaceutical companies.  
[http://www.fass.se/pdf/Environmental\\_classification\\_of\\_pharmaceuticals-120816.pdf](http://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmaceuticals-120816.pdf)

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

#### Blister och burk:

3 år

Efter att förpackningen öppnats, måste läkemedlet användas inom 4 månader.

### Särskilda förvaringsanvisningar

#### Blister

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

#### Burk

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Observera följande anvisningar när Pradaxa 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.

Observera följande anvisningar när en hård kapsel tas ut ur burken:

- Tryck och vrid för att öppna locket.
- När kapseln har tagits ut ur burken, ska locket omedelbart sättas på igen och stängas ordentligt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Kapsel, hård 150 mg* Ljusblå ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel, fyllda med gulaktiga pellets. Överdel märkt med företagsymbol, underdel med R150.

60 x 1 kapsel/kapslar blister, 655:19, F

3 x 60 x 1 kapsel/kapslar blister, 1873:07, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Kapsel, hård 150 mg