

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 75 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 75 mg dabigatraneteksilat (som mesilat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Kapsel med hvit, ugjennomsiktig topp og hvit, ugjennomsiktig bunn, kapselstørrelse 2, fylt med gulaktige pellets. Kapseltoppen er merket med Boehringer Ingelheim firmasymbol, bunnen med "R75".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

Etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi

Anbefalt dose Pradaxa er 220 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler à 110 mg. Oral behandling bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med én enkelt 110 mg kapsel og fortsette med 2 kapsler én gang daglig i totalt 10 dager.

Etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi

Anbefalt dose Pradaxa er 220 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler à 110 mg. Oral behandling bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med én enkelt 110 mg kapsel og fortsette med 2 kapsler én gang daglig i totalt 28-35 dager.

Anbefalt dose Pradaxa er 150 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg for følgende grupper. Oral behandling bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med én enkelt 75 mg kapsel og fortsette med 2 kapsler én gang daglig i totalt 10 dager (kneprotesekirurgi) eller 28-35 dager (hofteprotesekirurgi):

- Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance, CrCL 30-50 ml/min) [se nedsatt nyrefunksjon (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)]
- Pasienter som bruker samtidig verapamil, amiodaron, kinidin [se samtidig bruk av Pradaxa og svake til moderate P-glykoprotein(P-gp) hemmere dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)]
- Pasienter ≥ 75 år [se eldre pasienter (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)]

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

Undersøkelse av nyrefunksjon (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi):

Hos alle pasienter:

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

I løpet av den kliniske utviklingen av Pradaxa, ble Cockcroft-Gault metoden brukt til å estimere nyrefunksjon (CrCL i ml/min). Formelen er som følger:

- For kreatinin i µmol/l:

$$\frac{1.23 \times (140\text{-alder [år]}) \times \text{vekt [kg]} (\times 0.85 \text{ hvis kvinne})}{\text{serumkreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$$

- For kreatinin i mg/dl:

$$\frac{(140\text{-alder [år]}) \times \text{vekt [kg]} (\times 0.85 \text{ hvis kvinne})}{72 \times \text{serumkreatinin [mg/dl]}}$$

Denne metoden er anbefalt ved undersøkelse av pasientens CrCL før og under behandling med Pradaxa.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

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

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min). Slike pasienter bør behandles med forsiktighet. Anbefalt dose er 150 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

Doseringen bør reduseres til 150 mg Pradaxa én gang daglig tatt som 2 kapsler à 75 mg til pasienter som får samtidig behandling med dabigatraneteksilat og amiodaron, kinidin eller verapamil (se pkt. 4.4 og 4.5). I dette tilfelle skal Pradaxa og disse legemidlene tas på samme tidspunkt.

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

Eldre pasienter (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

Det er begrenset klinisk erfaring hos eldre pasienter (> 75 år). Slike pasienter bør behandles med forsiktighet. Anbefalt dose er 150 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Siden nedsatt nyrefunksjon kan forekomme hyppig hos eldre pasienter (> 75 år), må nyrefunksjonen undersøkes før behandling med Pradaxa startes ved å beregne CrCL for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min). Under behandlingen må nyrefunksjonen også følges i visse kliniske situasjoner der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen, etc.) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

Pasienter med forhøyede leverenzymmer > 2 ganger øvre normalverdi ble ekskludert fra kliniske utprøvinger som undersøkte forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom etter elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. Klinisk erfaring fra denne pasientgruppen er ikke tilgjengelig, derfor er bruk av Pradaxa ikke anbefalt til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2). Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å ha innvirkning på overlevelse er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Vekt (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

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

Kjønn (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

På bakgrunn av tilgjengelige kliniske og kinetiske data er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Bytte (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

Fra Pradaxa til parenteralt antikoagulantium

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

Fra parenteralt antikoagulantium til Pradaxa:

Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Pediatrik populasjon (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

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

Glemt dose (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

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

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Administrasjonsmåte (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min) (se pkt. 4.2)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinal sår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoxaparin, dalteparin, osv), heparinderivater (fondaparinux osv), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv), unntatt i spesielle situasjoner som bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent (se pkt. 4.5).
- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med forhøyede leverenzymmer > 2 ganger øvre normalverdi ble ekskludert fra kontrollerte kliniske utprøvinger som undersøkte forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom etter elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. Klinisk erfaring fra denne pasientgruppen er ikke tilgjengelig. Bruk av Pradaxa er derfor ikke anbefalt til denne pasientgruppen.

Blødningsrisiko

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

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

Nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/min CrCL), alder \geq 75 år, lav kroppsvekt < 50 kg eller samtidig behandling med svake til moderate P-gp hemmere (f.eks. amiodaron, kinidin eller verapamil) er faktorer som er forbundet med økt plasmanivå av dabigatran (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2).

Samtidig bruk av ticagrelor øker eksponeringen for dabigatran og kan vise farmakodynamisk interaksjon som kan føre til økt risiko for blødning (se pkt. 4.5).

Acetylsalicylsyre (ASA), klopidogrel eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) gir økt risiko for GI blødning, likedan øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal reflukssykdom. Forskrivning av PPI kan vurderes for å forebygge GI blødning.

Blødningsrisikoen kan være økt hos pasienter som samtidig behandles med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) (se pkt. 4.5).

Nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved flere risikofaktorer (se pkt. 5.1).

Tabell 1 gir en oversikt over faktorer som kan gi økt blødningsrisiko. Se også kontraindikasjoner i pkt. 4.3.

Tabell 1: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

Farmakodynamiske og -kinetiske faktorer	<ul style="list-style-type: none"> • Alder \geq 75 år
Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	<p><u>I høy grad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/min CrCL) • samtidig behandling med P-gp hemmere (noen P-gp hemmere er kontraindisert, se pkt. 4.3 og 4.5) <p><u>I mindre grad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lav kroppsvekt (< 50 kg)
Farmakodynamiske interaksjoner	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • NSAID • Klopido­grel • SSRI eller SNRI • Andre legemidler som kan svekke hemostase
Sykdommer/prosedyrer med spesiell blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • medfødte eller ervervede koagulasjonssforstyrrelser • trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter • nylig biopsi eller større traumer • bakteriell endokarditt • øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal refluks

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

Generelt er det ikke nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjon ved bruk av Pradaxa. Imidlertid kan måling av antikoagulasjonseffekten av dabigatran være nyttig for å unngå for stor eksponering av dabigatran hvis det også er tilstedeværelse av tilleggsfaktorer for blødning. INR test er upålitelig hos pasienter behandlet med Pradaxa og falske positive forhøyede INR verdier er blitt rapportert. Måling av INR bør derfor ikke utføres. Fortynnet trombotest (dTT), ecarin clotting time (ECT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) kan gi nyttig informasjon, men disse testene er ikke standardiserte og resultatene bør tolkes med forsiktighet (se pkt. 5.1).

Tabell 2 viser terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko (se pkt. 5.1).

Tabell 2: Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko

Test (rett før neste dose)	
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-ganger øvre normalgrense]	Ingen data
aPTT [x-ganger øvre normalgrense]	> 1,3
INR	Bør ikke utføres

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

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

Når alvorlige blødninger forekommer, må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes (se pkt. 4.9).

Legemidler som øker blødningsrisikoen bør ikke administreres samtidig med eller må administreres med forsiktighet sammen med Pradaxa (se pkt. 4.5).

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

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

Interaksjon med legemidler som induserer P- gp

Samtidig bruk av P-gp indukere (som rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), karbamazepin eller fenytoin) er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av dabigatran og bør unngås (Se pkt. 4.5 og 5.2).

Kirurgi og intervensjoner

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

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

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

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

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

Subakutt kirurgi/intervensjoner

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

Planlagt kirurgi

Dersom det er mulig, bør Pradaxa avbrytes minst 24 timer før invasive eller kirurgiske prosedyrer. Hos pasienter med høyere blødningsrisiko, eller ved større inngrep der det kan være påkrevet med fullstendig hemostase, bør det vurderes å avbryte Pradaxa 2-4 dager før kirurgi. Clearance av dabigatran kan ta lengre tid hos pasienter med nyresvikt. Dette bør vurderes før enhver prosedyre.

Tabell 3 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer.

Tabell 3: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer

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

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunksjon

Prosedyrer slik som spinalanestesi vil kreve fullstendig hemostatisk funksjon.

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

Postoperativ fase

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

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

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

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

Hoftefrakturkirurgi

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

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

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

Klopidogrel: En fase I studie hos unge friske mannlige frivillige viste ingen ytterligere forlengelse av kapillær blødningstid ved samtidig administrering av dabigatraneteksilat og klopidogrel sammenlignet med klopidogrel monoterapi. Dabigatran AUC_{τ,ss}, C_{max,ss} og koagulasjonsmålinger for effekt av dabigatran eller plateaggregasjonshemming som mål for effekt av klopidogrel, forble hovedsakelig uforandret ved sammenligning av kombinert behandling og de respektive monoterapier. Dabigatran AUC_{τ,ss}, C_{max,ss} økte 30 - 40% med støddose klopidogrel henholdsvis 300 eller 600 mg (se pkt. 4.4).

ASA: En fase II studie med samtidig behandling med dabigatraneteksilat og ASA undersøkte blødningsrisiko hos atrieflimmer pasienter, hvor randomisert ASA co-administrasjon behandling ble brukt. Basert på logistisk regresjonsanalyse ga samtidig behandling med ASA og 150 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig økt blødningsrisiko fra 12 % til 18 % og 24 % med henholdsvis 81 mg og 325 mg ASA (se pkt. 4.4).

NSAIDs: NSAIDs gitt som korttids perioperativ smertebehandling har vist seg å ikke være forbundet med økt blødningsrisiko i kombinasjon med dabigatraneteksilat. Ved kronisk bruk økte NSAIDs blødningsrisikoen med ca. 50 % både for dabigatraneteksilat og warfarin. På grunn av risiko for blødning, særlig med NSAIDs med halveringstid > 12 timer, anbefales derfor nøye observasjon for tegn på blødning (se pkt. 4.4).

Lavmolekylære hepariner: Samtidig bruk av lavmolekylære hepariner som enoxaparin og dabigatraneteksilat er ikke blitt spesifikt undersøkt.

Etter bytte fra 3 dagers subkutan behandling med enoxaparin 40 mg en gang daglig, var dabigatran eksponeringen 24 timer etter siste enoxaparin dose litt lavere enn etter administrering av dabigatraneteksilat alene (220 mg enkel dose). Høyere anti-FXa/FIIa aktivitet ble observert etter dabigatraneteksilat administrering med enoxaparin pre-behandling sammelignet med aktiviteten etter behandling med dabigatraneteksilat alene. Man anser dette for å være en overføringseffekt av enoxaparin behandling og betraktes ikke som klinisk signifikant. Andre dabigatran-relaterte antikoagulasjonstester ble ikke signifikant endret av enoxaparin prebehandling.

Interaksjoner forbundet med dabigatraneteksilat eller dabigatrans metabolske profil

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

Transportinteraksjoner:

P-gp hemmere:

Dabigatraneteksilat er et substrat av effluks transportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp hemmere (slik som amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og ticagrelor) forventes å gi økt dabigatran plasmakonsentrasjon.

Hvis ikke annet er spesifikt beskrevet, er nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) påkrevet når dabigatran er administrert samtidig med sterke P-gp hemmere. Koagulasjonstest kan være til hjelp for identifisering av pasienter med økt blødningsrisiko grunnet overdreven dabigatran eksponering (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Følgende sterke P-gp hemmere er kontraindisert: Systemisk ketokonazol, ciklosporin, itraconazol og dronedaron (se pkt. 4.3). Samtidig behandling med takrolimus anbefales ikke. Forsiktighet må utvises med andre svake til moderate P-gp hemmere (f.eks. amiodaron, posakonazol, kinidin, verapamil og ticagrelor) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ketokonazol: Ketokonazol økte den totale dabigatran $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} med henholdsvis 138 % og 135 % etter en oral enkeltdose på 400 mg og med 153 % og 149 % etter multipl oral dosering av 400 mg ketokonazol en gang daglig. Tiden til maksimal konsentrasjon, terminal halveringstid og gjennomsnittlig residensetid var ikke påvirket av ketokonazol (se pkt. 4.4). Samtidig behandling med systemisk ketokonazol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Dronedaron: Da dabigatraneteksilat og dronedaron ble gitt på samme tidspunkt, økte den totale dabigatran $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} henholdsvis ca. 2,4-ganger og 2,3-ganger (+136 % og 125 %) etter multipl dosering av 400 mg dronedaron to ganger daglig, og henholdsvis ca. 2,1-ganger og 1,9-ganger (+114 % og 87 %) etter en enkelt dose på 400 mg. Terminal halveringstid og nyre clearance for dabigatran var ikke påvirket av dronedaron. Da enkle og multiple doser av dronedaron ble gitt 2 timer etter dabigatraneteksilat, økte dabigatran $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 1,3 og 1,6-ganger. Samtidig behandling med dronedaron er kontraindisert.

Amiodaron: Da Pradaxa ble gitt sammen med en enkelt oral dose på 600 mg amiodaron, forble absorpsjonsgraden og -hastigheten av amiodaron og dets aktive metabolitt DEA i alt vesentlig uforandret. Dabigatran AUC og C_{max} økte med henholdsvis ca. 60 % og 50 %. Mekanismen bak denne interaksjonen er ikke fullstendig klarlagt. På bakgrunn av den lange halveringstiden for amiodaron kan muligheten for interaksjon vedvare i uker etter at amiodaron er seponert.

Hos pasienter som behandles for forebygging av VTEs etter hofte- og kneprotesekirurgi bør doseringen reduseres til 150 mg en gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg Pradaxa hvis pasienter får samtidig behandling med dabigatraneteksilat og amiodaron (se pkt. 4.2). Nøy klinisk observasjon anbefales hvis dabigatraneteksilat kombineres med amiodaron, spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Kinidin: Kinidin 200 mg ble gitt hver andre time opp til en total dose på 1000 mg. Dabigatraneteksilat ble gitt to ganger daglig i tre påfølgende dager, den tredje dagen med eller uten kinidin. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ økte gjennomsnittlig med henholdsvis 53 % og 56 % ved samtidig behandling med kinidin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hos pasienter som behandles for forebygging av VTEs etter hofte og kneprotesekirurgi bør doseringen reduseres til 150 mg en gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg Pradaxa hvis pasienter får samtidig behandling med dabigatraneteksilat og kinidin (se pkt. 4.2). Nøy klinisk observasjon anbefales hvis dabigatraneteksilat kombineres med kinidin, spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Verapamil: Da dabigatraneteksilat (150 mg) ble gitt sammen med oralt verapamil, økte C_{max} og AUC for dabigatran, men størrelsen av denne endringen avhenger av tid fra administrering og verapamil formulering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Den største økningen i dabigatraneksponering ble observert med første dose av en verapamilformulering med rask frisetting gitt en time før inntak av dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca 180 % og AUC med ca 150 %). Denne effekten avtok progressivt med administrering av en depotformulering (økning i C_{max} med ca 90 % og AUC med ca 70 %) eller multiple doser verapamil (økning i C_{max} med ca 60 % og AUC med ca 50 %).

Det kreves derfor nøy klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) når dabigatran gis samtidig med verapamil. Hos pasienter med normal nyrefunksjon etter hofte eller kneprotesekirurgi, som får dabigatraneteksilat og verapamil samtidig, bør Pradaxa-dosen reduseres til 150 mg en gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som samtidig behandles med dabigatraneteksilat og verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av Pradaxa til 75 mg daglig (se pkt. 4.2 og 4.4). Nøy klinisk observasjon anbefales hvis dabigatraneteksilat kombineres med verapamil, spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Ingen betydningsfull interaksjon ble observert da verapamil ble gitt 2 timer etter dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca 10 % og AUC med ca 20 %). Dette forklares med fullstendig absorpsjon av dabigatran etter 2 timer (se pkt. 4.4).

Klaritromycin: Da klaritromycin (500 mg to ganger daglig) ble gitt sammen med dabigatraneteksilat til friske frivillige, ble det observert en økning i AUC på ca 19 % og C_{max} på ca 15 %, uten bekymring for kliniske konsekvenser. En klinisk relevant interaksjon kan imidlertid ikke utelukkes hos pasienter som får dabigatran i kombinasjon med klaritromycin. Nøyte monitorering anbefales derfor når dabigatraneteksilat kombineres med klaritromycin og spesielt hvis blødning forekommer, særlig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Ticagrelor: Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en laddningsdose på 180 mg ticagrelor, økte dabigatran AUC og C_{max} henholdsvis 1,73 ganger og 1,95 ganger (+ 73 % og 95 %). Ved gjentatte doser ticagrelor 90 mg to ganger daglig, økte dabigatraneksponeringen henholdsvis 1,56 ganger og 1,46 ganger (+ 56 % og 46 %) for C_{max} og AUC.

Samtidig administrering av en laddningsdose på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady state) økte dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ med henholdsvis 1,49 ganger og 1,65 ganger (+49 % og 65 %), sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Når en laddningsdose på 180 mg ticagrelor ble gitt 2 timer etter 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady state), var økningen av dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ redusert til henholdsvis 1,27 ganger og 1,23 ganger (+27 % og 23 %), sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Et slikt forskjøvet inntak er den anbefalte administrasjonsmåten for start av ticagrelor med en laddningsdose.

Samtidig administrering av 90 mg ticagrelor 2 ganger daglig (vedlikeholdsdose) med 110 mg dabigatraneteksilat økte justert dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ henholdsvis 1,26 ganger og 1,29 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene.

Følgende potente P-gp hemmere er ikke blitt klinisk undersøkt, men fra *in vitro* resultater kan lignende effekt som med ketoconazol forventes:

Itrakonazol og ciklosporin som er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Takrolimus har *in vitro* vist å ha et tilsvarende nivå av hemmende effekt på P-gp som det man ser med itrakonazol og ciklosporin. Dabigatraneteksilat er ikke blitt klinisk undersøkt sammen med takrolimus. Begrensede kliniske data med et annet P-gp substrat (everolimus) antyder imidlertid at hemming av P-gp med takrolimus er svakere enn det som er observert for sterke P-gp hemmere. Basert på disse dataene anbefales ikke samtidig behandling med takrolimus.

Posakonazol hemmer også P-gp til en viss grad, men er ikke blitt klinisk undersøkt. Forsiktighet bør utvises når Pradaxa administreres sammen med posakonazol.

P-gp inducere

Samtidig administrering av en P-gp inducer (slik som rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), karbamazepin eller fenytoin) er forventet å redusere dabigatran konsentrasjoner og bør unngås (se pkt. 4.4 og 5.2).

Rifampicin: Predosering av induseren rifampicin 600 mg en gang daglig i 7 dager reduserte total dabigatran toppkonsentrasjon og total eksponering med henholdsvis 65,5% og 67 %. Den induserende effekten avtok og resulterte i en dabigatraneksponering nær referanseområdet pr. dag 7 etter avsluttet rifampicinbehandling. Ingen økning i biotilgjengelighet ble observert etter ytterligere 7 dager.

Andre legemidler som påvirker P-gp

Proteasehemmere inklusive ritonavir og dets kombinasjoner med andre proteasehemmere, påvirker P-gp (enten som hemmer eller induser). Disse er ikke blitt undersøkt og anbefales derfor ikke ved samtidig behandling med Pradaxa.

P-gp substrat

Digoksin: I en studie med 24 friske individer, hvor Pradaxa ble gitt samtidig med digoksin, ble ingen endringer for digoksin og ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen for dabigatran sett.

Samtidig behandling med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)

SSRI og SNRI ga økt blødningsrisiko i alle behandlingsgruppene i RE-LY studien.

Gastrisk pH

Pantoprazol: Ved samtidig administrasjon av Pradaxa og pantoprazol ble det sett en reduksjon av arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med Pradaxa i kliniske studier og samtidig PPI behandling reduserte ikke effekten av Pradaxa.

Ranitidin: Ranitidin gitt sammen med Pradaxa hadde ingen klinisk relevant effekt på absorpsjonsgraden av dabigatran.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon for menn og kvinner

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

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

Ingen tilgjengelige humane data.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Totalt 10 795 pasienter ble behandlet med minst en dose av legemidlet i 6 aktivt kontrollerte studier av VTE profylakse. Av disse ble 6684 pasienter behandlet med 150 mg eller 220 mg Pradaxa daglig.

De vanligst rapporterte bivirkningene er blødninger som forekommer hos ca. 14 % av pasientene. Frekvensen av større blødninger (inkl. blødninger fra sår) er mindre enn 2 %.

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

Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabell 4 viser bivirkninger klassifisert etter organsystem og frekvens i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 4: Bivirkninger

Organklasse	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Redusert hemoglobin	Vanlige
Anemi	Mindre vanlige
Redusert hematokrit	Mindre vanlige
Trombocytopeni	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	
Hypersensitivitet	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne
Angioødem	Sjeldne
Urtikaria	Sjeldne
Utslett	Sjeldne
Pruritus	Sjeldne
Bronkospasme	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	
Intrakranial hemoragi	Sjeldne
Karsykdommer	
Hematom	Mindre vanlige
Blødning fra sår	Mindre vanlige
Blødning	Sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Epistakse	Mindre vanlige
Hemoptyse	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige
Rektal blødning	Mindre vanlige
Blødning fra hemorroider	Mindre vanlige
Diaré	Mindre vanlige
Kvalme	Mindre vanlige
Oppkast	Mindre vanlige

Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Sjeldne
Gastroøsofagitt	Sjeldne
Gastroøsofageal reflukssykdom	Sjeldne
Abdominal smerte	Sjeldne
Dyspepsi	Sjeldne
Dysfagi	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier	
Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester	Vanlige
Forhøyet ALAT	Mindre vanlige
Forhøyet ASAT	Mindre vanlige
Økte leverenzymmer	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige
Hud og underhudssykdommer	
Hudblødning	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Hemartrose	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	
Urogenital blødning, inkludert hematuri	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Blødning ved injeksjonsstedet	Sjeldne
Blødning ved innstikk av kateter	Sjeldne
Blodig væsking	Sjeldne
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Blødning ved sår	Mindre vanlige
Postoperativt hematom	Mindre vanlige
Postoperativ blødning	Mindre vanlige
Postoperativ væsking	Mindre vanlige
Sårsekresjon	Mindre vanlige
Blødning ved innsnittstedet	Sjeldne
Anemi postoperativt	Sjeldne
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	
Sårdrenering	Sjeldne
Postoperativ drenering	Sjeldne

Blødninger

Tabell 5 viser antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning i behandlingsperioden i de to pivotale kliniske utprøvingene av VTE-profylakse, etter dose.

Tabell 5: Antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning

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

Definisjon på bivirkningen større blødningshendelse i RE-NOVATE og RE-MODEL studiene:

- fatal blødning
- klinisk åpenbar blødning mer enn forventet og forbundet med ≥ 20 g/l (tilsvarende 1,24 mmol/l) fall i hemoglobin mer enn det som var forventet
- klinisk åpenbar blødning mer enn forventet og som førte til transfusjon av minst 2 enheter blodkonsentrat eller fullblod mer enn det som var forventet

- symptomatisk retroperitoneal, intrakraniell, intraokulær eller intraspinal blødning
- blødning som krever seponering av behandling
- blødning som fører til re-operasjon

Radiologiske undersøkelser var påkrevet for å verifisere diagnosene retroperitoneal blødning (ultral lyd eller CT), intrakraniell og intraspinal blødning (CT eller MR).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Høyere doser dabigatraneteksilat enn anbefalt utsetter pasienten for økt risiko for blødning.

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

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av Pradaxa behandling. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Siden dabigatran hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene, må adekvat diurese opprettholdes. Avhengig av den kliniske situasjonen bør passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon vurderes.

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

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

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

Siden proteinbindingen er lav kan dabigatran fjernes ved dialyse. Det finnes begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske utprøvinger (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Kalibrert kvantitativ fortynnet trombotest (dTT) gir et estimat av plasmakonsentrasjonen av dabigatran som kan sammenlignes med forventet dabigatran plasmakonsentrasjon. Når den kalibrerte dTT-analysen antyder en dabigatranplasmakonsentrasjon på eller under kvantifiseringsgrensen, bør det vurderes å ta en ytterligere koagulasjonsanalyse som TT, ECT eller aPTT.

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

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

Generelt kan man anta at målingene av antikoagulerende aktivitet kan reflektere dabigatran nivåer og gi en veiledning for vurdering av blødningsrisiko. Mer enn 90^{nde} persentil av dabigatrankonsentrasjon ved bunn (rett før neste dose) eller en koagulasjonsundersøkelse som aPTT målt ved bunn (for aPTT-terskelverdier, se pkt. 4.4, tabell 2) regnes som forenelig med økt blødningsrisiko.

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

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Etnisk opprinnelse

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

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

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

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

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

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

Punkttestimatet for insidensen av større VTE og VTE-relatert mortalitet for 150 mg dosen var litt dårligere enn enoksaparin (tabell 6). Bedre resultater ble sett for 220 mg dosen hvor punkttestimatet for større VTE var litt bedre enn enoksaparin (tabell 6).

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

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

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

Data for endepunktene større VTE og VTE-relatert mortalitet var homogene med hensyn til det primære effektendepunkt og er vist i tabell 6.

Data for endepunktene total VTE og mortalitet av alle årsaker er vist i tabell 7.

Data for endepunktet påviste større blødninger er vist i tabell 8.

Tabell 6: Analyse av større VTE og VTE-relatert mortalitet i behandlingsperioden i RE-MODEL og RE-NOVATE studiene ved ortopedisk kirurgiske inngrep

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

Tabell 7: Analyse av total VTE og mortalitet av alle årsaker i behandlingsperioden i RE-NOVATE og RE-MODEL studiene ved ortopedisk kirurgiske inngrep

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

Tabell 8: Større blødninger (MBE) ved hver behandling i RE-MODEL og RE-NOVATE studiene

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

Pediatrik populasjon

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

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

En fase II studie har undersøkt dabigatraneteksilat og warfarin hos totalt 252 pasienter som nylig har fått operert inn kunstig hjerteklaff og hos pasienter som har fått satt inn kunstig hjerteklaff for mer enn

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75 % etter en enkeltdose og med 37 % ved steady state sammenlignet med referanse kapselformuleringen når pelletene tas uten hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) kapselskallet. HPMC-kapslene skal derfor alltid svelges hele ved klinisk bruk for å unngå utilsiktet økning av biotilgjengeligheten av dabigatraneteksilat. Pasientene bør rådes til ikke å åpne kapslene og ta pelletene alene (f.eks. strødd over mat eller i drikke).

Distribusjon

Det ble observert lav (34-35 %) konsentrasjonsuavhengig binding av dabigatran til humane plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet for dabigatran på 60 – 70 L overskrider volumet av total kroppsvæske og indikerer moderat vevsdistribusjon for dabigatran. C_{max} og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven var doseproporsjonale. Plasmakonsentrasjonene av dabigatran viste et biekspontielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske eldre pasienter. Etter multiple doser ble det observert en terminal halveringstid på ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uavhengig av dose, og den var forlenget ved nedsatt nyrefunksjon som angitt i tabell 9.

Biotransformasjon

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

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Tabell 9: Halveringstid av total dabigatran hos friske frivillige og pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Glomerulær filtrasjonsrate (CrCL) [ml/min]	G gjennomsnitt (gCV% range) halveringstid [timer]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30-<50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2(15,3 %; 21,6-35,0)

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

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

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

Eldre pasienter:

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

Nedsatt leverfunksjon:

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

Kroppsvekt:

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

Kjønn:

I VTE studiene på primærprofylakse er eksponeringen for virkestoffet hos kvinnelige pasienter ca. 40 – 50 % høyere enn hos mannlige pasienter, og det anbefales ingen dosejustering.

Etnisk opprinnelse:

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

Farmakokinetiske interaksjoner:

Prodruget dabigatraneteksilat, men ikke dabigatran, er et substrat for effluks transportproteinet P-gp. Derfor er samtidig bruk av P-glycoproteinhemmere (amiodaron, verapamil, klaritromycin, kinidin, dronedaron, ticagrelor og ketokonazol) og indusere blitt undersøkt (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

- Vinsyre
- Akasiagummi
- Hypromellose
- Dimetikon 350
- Talkum
- Hydroksypropylcellulose

Kapselskall

- Karragenan
- Kaliumklorid
- Titandioksid

- Hypromellose

Svart trykkfarge

- Skjellakk
- Jernoksid, svart (E172)
- Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister og boks: 3 år

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker inneholdende 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 harde kapsler i perforert aluminium endose blister. Dessuten, esker inneholdende 6 blisterark (60 x 1) i perforert aluminium endose hvite blister.

Polypropylen boks med skrukork inneholdende 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004
EU/1/08/442/017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mars 2008
Dato for siste fornyelse: 17. januar 2013

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 110 mg dabigatraneteksilat (som mesilat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

Etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi

Anbefalt dose Pradaxa er 220 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler à 110 mg. Oral behandling bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med én enkelt 110 mg kapsel og fortsette med 2 kapsler én gang daglig i totalt 10 dager.

Etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi

Anbefalt dose Pradaxa er 220 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler à 110 mg. Oral behandling bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med én enkelt 110 mg kapsel og fortsette med 2 kapsler én gang daglig i totalt 28-35 dager.

Anbefalt dose Pradaxa er 150 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg for følgende grupper. Oral behandling bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med én enkelt 75 mg kapsel og fortsette med 2 kapsler én gang daglig i totalt 10 dager (kneprotesekirurgi) eller 28-35 dager (hofteprotesekirurgi):

- Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance, (CrCL) 30-50 ml/min) [se nedsatt nyrefunksjon (*primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi*)]
- Pasienter som bruker samtidig verapamil, amiodaron, kinidin [se samtidig bruk av Pradaxa og svake til moderate P-glykoprotein(P-gp) hemmere dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil (*primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi*)]
- Pasienter ≥ 75 år [se eldre pasienter (*primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi*)]

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

Undersøkelse av nyrefunksjon (*primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi*):

Hos alle pasienter:

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

I løpet av den kliniske utviklingen av Pradaxa, ble Cockcroft-Gault metoden brukt til å estimere nyrefunksjon (CrCL i ml/min) (se pkt. 4.2 for Pradaxa 75 mg).

Denne metoden er anbefalt ved undersøkelse av pasientens CrCL før og under behandling med Pradaxa.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon (*primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi*)

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

Det er begrenset klinisk erfaring hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min). Slike pasienter bør behandles med forsiktighet. Anbefalt dose er 150 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk av Pradaxa og svake til moderate P-glykoprotein (P-gp) hemmere, dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil (*primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi*)

Doseringen bør reduseres til 150 mg Pradaxa én gang daglig tatt som 2 kapsler à 75 mg til pasienter som får samtidig behandling med dabigatraneteksilat og amiodaron, kinidin eller verapamil (se pkt. 4.4 og 4.5). I dette tilfelle skal Pradaxa og disse legemidlene tas på samme tidspunkt.

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

Eldre pasienter (*primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi*)

Det er begrenset klinisk erfaring hos eldre pasienter (> 75 år). Slike pasienter bør behandles med forsiktighet. Anbefalt dose er 150 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Siden nedsatt nyrefunksjon kan forekomme hyppig hos eldre pasienter (> 75 år), må nyrefunksjonen undersøkes før behandling med Pradaxa startes ved å beregne CrCL for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min). Under behandlingen må nyrefunksjonen også følges i visse kliniske situasjoner der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen, etc.) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

Pasienter med forhøyede leverenzymmer > 2 ganger øvre normalverdi ble ekskludert fra kliniske utprøvinger som undersøkte forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom etter elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. Klinisk erfaring fra denne pasientgruppen er ikke tilgjengelig, derfor er bruk av Pradaxa ikke anbefalt til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2). Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å ha innvirkning på overlevelse er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Vekt (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

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

Kjønn (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

På bakgrunn av tilgjengelige kliniske og kinetiske data er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Bytte (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

Pradaxa til parenteralt antikoagulantium

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

Parenteralt antikoagulantium til Pradaxa

Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Pediatrik populasjon (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

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

Glemt dose (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

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

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Dosering (forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

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

Anbefalt daglig dose Pradaxa gitt som langtidsbehandling er 300 mg tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig.

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

Anbefalt daglig dose Pradaxa er 300 mg tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig etter behandling med et parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning (se pkt. 4.4). Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f. eks. nylig kirurgisk inngrep, traume, immobilisering) og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE

For følgende pasienter anbefales 220 mg Pradaxa daglig tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig:

- pasienter ≥ 80 år
- pasienter som samtidig bruker verapamil

For følgende pasienter bør man velge dosering 300 mg eller 220 mg Pradaxa basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning:

- pasienter 75-80 år
- pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon
- pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom
- andre pasienter med økt blødningsrisiko

For DVT/LE har bruk av 220 mg Pradaxa tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig ikke vært studert i denne kliniske sammenhengen og anbefalingen er derfor basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser.

Se nedenfor og pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2.

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

Eldre pasienter (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

Pasienter mellom 75-80 år bør behandles med 300 mg tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig. Eventuelt kan 220 mg tas som én kapsel à 110 mg to ganger daglig basert på en individuell vurdering av behandlende lege ved lav tromboembolisk risiko og økt blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Pasienter ≥ 80 år bør behandles med 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig pga økt blødningsrisiko hos denne pasientgruppen.

Siden nedsatt nyrefunksjon kan forekomme hyppig hos eldre pasienter (> 75 år), må nyrefunksjonen undersøkes før behandling med Pradaxa startes ved å beregne CrCL for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min). Nyrefunksjonen må også undersøkes minst én gang årlig hos pasienter som behandles med Pradaxa, eller hyppigere ved behov, i visse kliniske situasjoner der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen, etc) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pasienter med blødningsrisiko (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

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

220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig bør overveies hos pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom grunnet økt risiko for større gastrointestinale blødninger (se pkt. 4.4).

Undersøkelse av nyrefunksjon (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE):

Hos alle pasienter:

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

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

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

I løpet av den kliniske utviklingen av Pradaxa, ble Cockcroft-Gault metoden brukt til å estimere nyrefunksjon (CrCL i ml/min) (se pkt. 4.2 for Pradaxa 75 mg).

Nedsatt nyrefunksjon (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

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

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

Samtidig bruk av Pradaxa og svake til moderate P-glykoprotein (P-gp) hemmere dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

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

Dosering bør reduseres til 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig til pasienter som får samtidig behandling med dabigatraneteksilat og verapamil (se pkt. 4.4 og 4.5). I dette tilfelle skal Pradaxa og verapamil tas på samme tidspunkt.

Kroppsvekt (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

På bakgrunn av tilgjengelige kliniske og kinetiske data er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2), men nøye klinisk overvåking anbefales hos pasienter med kroppsvekt < 50 kg (se pkt. 4.4).

Kjønn (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

På bakgrunn av tilgjengelige kliniske og kinetiske data er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

Pasienter med forhøyede leverenzymmer > 2 ganger øvre normalverdi ble ekskludert fra hovedstudiene. Klinisk erfaring fra denne pasientgruppen er ikke tilgjengelig, derfor er bruk av Pradaxa ikke anbefalt til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2). Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å ha innvirkning på overlevelse er kontraindisert (se pkt.4.3).

Bytte (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

Fra Pradaxa til parenteralt antikoagulantium

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

Fra parenteralt antikoagulantium til Pradaxa

Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra Pradaxa til vitamin K-antagonist (VKA)

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

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

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

Fra VKA til Pradaxa

VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når Internasjonal Normalisert Ratio (INR) er < 2.0.

Konvertering av atrieflimmer (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

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

Pediatrik populasjon (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

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

Pediatrisk populasjon (DVT/LE)

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

Glemt dose (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

Glemt dose kan tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Fra 6 timer og frem til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelattes.

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Administrasjonsmåte (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi, forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos atrieflimmer pasienter, DVT/LE)

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min) (se pkt. 4.2)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinal sår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoxaparin, dalteparin, osv), heparinderivater (fondaparinux osv), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv), unntatt i spesielle situasjoner som bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent (se pkt. 4.5).
- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med forhøyede leverenzymmer > 2 ganger øvre normalverdi ble ekskludert fra hovedstudiene. Klinisk erfaring fra denne pasientgruppen er ikke tilgjengelig. Bruk av Pradaxa er derfor ikke anbefalt til denne pasientgruppen.

Blødningsrisiko

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

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

Nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/min CrCL), alder ≥ 75 år, lav kroppsvekt < 50 kg eller samtidig behandling med svake til moderate P-gp hemmere (for eks. amiodaron, kinidin eller verapamil), er faktorer som er forbundet med økt plasmanivå av dabigatran (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2).

Samtidig bruk av ticagrelor øker eksponeringen for dabigatran og kan vise farmakodynamisk interaksjon som kan føre til økt risiko for blødning (se pkt. 4.5).

I en studie av forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer, var dabigatraneteksilat forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger (GI) som var statistisk signifikant for dabigatranetexiliat 150 mg to ganger daglig. Denne økte risikoen ble observert hos eldre pasienter (≥ 75 år). Acetylsalicylsyre (ASA), klopidogrel eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) gir økt risiko for GI blødning, likedan øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal reflukssykdom. I disse tilfeller bør dabigatran 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig vurderes til atrieflimmerpasienter og doseringsanbefalingene i pkt. 4.2 følges. Forskrivning av PPI kan vurderes for å forebygge GI blødning.

Blødningsrisikoen kan være økt hos pasienter som samtidig behandles med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) (se pkt.4.5).

Nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved flere risikofaktorer (se pkt. 5.1).

Tabell 1 gir en oversikt over faktorer som kan gi økt blødningsrisiko. Se også kontraindikasjoner i pkt. 4.3.

Tabell 1: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

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

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

Generelt er det ikke nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjon ved bruk av Pradaxa. Imidlertid kan måling av antikoagulasjonseffekten av dabigatran være nyttig for å unngå for stor eksponering av dabigatran hvis det også er tilstedeværelse av tilleggsfaktorer for blødning. INR test er upålitelig hos pasienter behandlet med Pradaxa og falske positive forhøyede INR verdier er blitt rapportert. Måling av INR bør derfor ikke utføres. Fortynnet trombotest (dTT), ecarin clotting time (ECT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) kan gi nyttig informasjon, men disse testene er ikke standardiserte og resultatene bør tolkes med forsiktighet (se pkt. 5.1).

Tabell 2 viser terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko (se pkt. 5.1).

Tabell 2: Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko

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

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

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

Når alvorlige blødninger forekommer, må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes (se pkt. 4.9).

Legemidler som øker blødningsrisikoen bør ikke administreres samtidig med eller må administreres med forsiktighet sammen med Pradaxa (se pkt. 4.5).

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

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

Interaksjon med legemidler som inducerer P-gp:

Samtidig bruk av P-gp inducere (som rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), karbamazepin eller fenytoin) er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av dabigatran og bør unngås. (Se pkt. 4.5 og 5.2).

Kirurgi og intervensjoner

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

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

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

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

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

Subakutt kirurgi/intervensjoner

Dabigatraneteksilat skal avbrytes midlertidig. Dersom det er mulig, bør et kirurgisk inngrep/intervensjon utsettes til minst 12 timer etter siste dose. Hvis inngrepet ikke kan utsettes, kan risikoen for blødning være økt. Denne risikoen for blødning bør avveies mot behovet for akutt intervensjon (for konvertering se pkt. 4.2).

Planlagt kirurgi

Dersom det er mulig, bør Pradaxa avbrytes minst 24 timer før invasive eller kirurgiske prosedyrer. Hos pasienter med høyere blødningsrisiko, eller ved større inngrep der det kan være påkrevet med fullstendig hemostase, bør det vurderes å avbryte Pradaxa 2-4 dager før kirurgi. Clearance av dabigatran kan ta lengre tid hos pasienter med nyresvikt. Dette bør vurderes før enhver prosedyre.

Tabell 3 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer.

Tabell 3: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer

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

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunksjon:

Prosedyrer slik som spinalanestesi vil kreve fullstendig hemostatisk funksjon.

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

Postoperativ fase

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

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

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

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

Hoftefrakturkirurgi

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

Hjerteinfarkt (forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

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

Hjerteinfarkt (DVT/LE)

I de tre aktivt kontrollerte studiene ble det rapportert en høyere forekomst av hjerteinfarkt hos pasienter som fikk dabigatraneteksilat enn hos de som fikk warfarin: 0,4% vs. 0,2% i korttidsstudiene

RE-COVER og RE-COVER II, og 0,8 % vs. 0,1 % i langtidsstudien RE-MEDY. Økningen var statistisk signifikant i sistnevnte studie ($p=0,022$).

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

Pasienter med aktiv cancer (DVT/LE)

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

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

Begrensede data fra fase III studien RE-LY hos pasienter med atrieflimmer viste at samtidig bruk av andre orale og parenterale antikoagulantia økte hyppigheten av større blødninger med omtrent 2.5 ganger både med dabigatraneteksilat og warfarin. Hovedsakelig var dette relatert til tilfeller der man byttet fra et antikoagulantium til et annet (se pkt. 4.3).

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

Klopidogrel og ASA: Data fra fase III studien RE-LY (se pkt. 5.1) viste at samtidig bruk av platehekkere, ASA eller klopidogrel omtrent doblet hyppigheten av større blødninger både med dabigatraneteksilat og warfarin (se pkt. 4.4).

Klopidogrel: En fase I studie hos unge friske mannlige frivillige viste ingen ytterligere forlengelse av kapillær blødningstid ved samtidig administrering av dabigatraneteksilat og klopidogrel sammenlignet med klopidogrel monoterapi. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ og koagulasjonsmålinger for effekt av dabigatran eller plateaggregasjonshekking som mål for effekt av klopidogrel, forble hovedsakelig uforandret ved sammenligning av kombinert behandling og de respektive monoterapier. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ økte 30 - 40% med støtdose klopidogrel på henholdsvis 300 eller 600 mg (se pkt. 4.4) (se også ASA avsnittet nedenfor).

ASA: En fase II studie med samtidig behandling med dabigatraneteksilat og ASA undersøkte blødningsrisiko hos atrieflimmer pasienter, hvor randomisert ASA co-administrasjon ble brukt. Basert på logistisk regresjonsanalyse ga samtidig behandling med ASA og 150 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig økt blødningsrisiko fra 12 % til 18 % og 24 % med henholdsvis 81 mg og 325 mg ASA (se pkt. 4.4).

NSAIDs: NSAIDs gitt som korttids perioperativ smertebehandling har vist seg å ikke være forbundet med økt blødningsrisiko i kombinasjon med dabigatraneteksilat. Ved kronisk bruk i RE-LY studien økte NSAIDs blødningsrisikoen med ca. 50 % både for dabigatraneteksilat og warfarin. På grunn av risiko for blødning, særlig med NSAIDs med halveringstid > 12 timer, anbefales derfor nøye observasjon for tegn på blødning (se pkt. 4.4).

Lavmolekylære hepariner: Samtidig bruk av lavmolekylære hepariner som enoxaparin og dabigatraneteksilat er ikke blitt spesifikt undersøkt.

Etter bytte fra 3 dagers subkutan behandling med enoxaparin 40 mg en gang daglig, var dabigatran eksponeringen 24 timer etter siste enoxaparin dose litt lavere enn etter administrering av

dabigatraneteksilat alene (220 mg enkel dose). Høyere anti-FXa/FIIa aktivitet ble observert etter dabigatraneteksilat administrering med enoxaparin pre-behandling sammelignet med aktiviteten etter behandling med dabigatraneteksilat alene. Man anser dette for å være en overføringseffekt av enoxaparin behandling og betraktes ikke som klinisk signifikant. Andre dabigatran relaterte antikoagulasjonstester ble ikke signifikant endret av enoxaparin prebehandling.

Interaksjoner forbundet med dabigatraneteksilat eller dabigatrans metabolske profil

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

Transportinteraksjoner

P-gp hemmere

Dabigatraneteksilat er et substrat av effluks transportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp hemmere (slik som amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og ticagrelor) forventes å gi økt dabigatran plasmakonsentrasjon.

Hvis ikke annet er spesifikt beskrevet, er nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) påkrevet når dabigatran er administrert samtidig med sterke P-gp hemmere. Koagulasjonstest kan være til hjelp for identifisering av pasienter med økt blødningsrisiko grunnet overdreven dabigatran eksponering (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Følgende sterke P-gp hemmere er kontraindisert: Systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron (se pkt. 4.3). Samtidig behandling med takrolimus anbefales ikke. Forsiktighet må utvises med andre svake til moderate P-gp hemmere (f.eks. amiodaron, posakonazol, kinidin, verapamil og ticagrelor) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ketokonazol: Ketokonazol økte den totale dabigatran $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} med henholdsvis 138 % og 135 % etter en oral enkeltdose på 400 mg og med 153 % og 149 % etter multipl oral dosering av 400 mg ketokonazol en gang daglig. Tiden til maksimal konsentrasjon, terminal halveringstid og gjennomsnittlig residenstid var ikke påvirket av ketokonazol (se pkt. 4.4). Samtidig behandling med systemisk ketokonazol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Dronedaron: Da dabigatraneteksilat og dronedaron ble gitt på samme tidspunkt, økte den totale dabigatran $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} henholdsvis ca. 2,4-ganger og 2,3-ganger (+136 % og 125 %) etter multipl dosering av 400 mg dronedaron to ganger daglig, og henholdsvis ca. 2,1-ganger og 1,9-ganger (+114 % og 87 %) etter en enkelt dose på 400 mg. Terminal halveringstid og nyre clearance for dabigatran var ikke påvirket av dronedaron. Da enkle og multiple doser av dronedaron ble gitt 2 timer etter dabigatraneteksilat, økte dabigatran $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 1,3 og 1,6-ganger. Samtidig behandling med dronedaron er kontraindisert.

Amiodaron: Da Pradaxa ble gitt sammen med en enkelt oral dose på 600 mg amiodaron, forble absorpsjonsgraden og -hastigheten av amiodaron og dets aktive metabolitt DEA i alt vesentlig uforandret. Dabigatran AUC og C_{max} økte med henholdsvis ca. 60 % og 50 %. Mekanismen bak denne interaksjonen er ikke fullstendig klarlagt. På bakgrunn av den lange halveringstiden for amiodaron kan muligheten for interaksjon vedvare i uker etter at amiodaron er seponert.

Hos pasienter som behandles for forebyggelse av VTEs etter hoft og kneprotesekirurgi bør doseringen reduseres til 150 mg en gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg Pradaxa hvis pasientene får samtidig behandling med dabigatraneteksilat og amiodaron (se pkt. 4.2). Nøye klinisk observasjon anbefales hvis dabigatraneteksilat kombineres med amiodaron, spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Kinidin: Kinidin 200 mg ble gitt hver andre time opp til en total dose på 1000 mg. Dabigatraneteksilat ble gitt to ganger daglig i tre påfølgende dager, den tredje dagen med eller uten kinidin. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ økte gjennomsnittlig med henholdsvis 53 % og 56 % ved samtidig behandling med kinidin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Hos pasienter som behandles for forebygging av VTEs etter hofte og kneprotesekirurgi bør doseringen reduseres til 150 mg en gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg Pradaxa hvis pasientene får samtidig behandling med dabigatraneteksilat og kinidin (se pkt. 4.2). Nøyte klinisk observasjon anbefales hvis dabigatraneteksilat kombineres med kinidin, spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Verapamil: Da dabigatraneteksilat (150 mg) ble gitt sammen med oralt verapamil, økte C_{max} og AUC for dabigatran, men størrelsen av denne endringen avhenger av tid fra administrering og verapamil formulering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Den største økningen i dabigatraneksponering ble observert med første dose av en verapamilformulering med rask frisetting gitt en time før inntak av dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca 180 % og AUC med ca 150 %). Denne effekten avtok progressivt med administrering av en depotformulering (økning i C_{max} med ca 90 % og AUC med ca 70 %) eller multiple doser verapamil (økning i C_{max} med ca 60 % og AUC med ca 50 %).

Det kreves derfor nøyte klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) når dabigatran gis samtidig med verapamil. Hos pasienter med normal nyrefunksjon etter hofte- og kneprotesekirurgi, som får dabigatraneteksilat og verapamil samtidig, bør Pradaxa-dosen reduseres til 150 mg en gang daglig, tatt som 2 kapsler à 75 mg. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som samtidig behandles med dabigatraneteksilat og verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av Pradaxa til 75 mg daglig (se pkt. 4.2 og 4.4).

For pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer behandlet for forebygging av slag og systemisk embolisme og for DVT/LE-pasienter som samtidig får dabigatraneteksilat og verapamil, bør Pradaxa dosen reduseres til 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig. (se pkt. 4.2). Nøyte klinisk observasjon anbefales hvis dabigatraneteksilat kombineres med verapamil, spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen betydningsfull interaksjon ble observert da verapamil ble gitt 2 timer etter dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca 10 % og AUC med ca 20 %). Dette forklares med fullstendig absorpsjon av dabigatran etter 2 timer (se pkt. 4.4).

Klaritromycin: Da klaritromycin (500 mg to ganger daglig) ble gitt sammen med dabigatraneteksilat til friske frivillige, ble det observert en økning i AUC på ca 19 % og C_{max} på ca 15 %, uten bekymring for kliniske konsekvenser. En klinisk relevant interaksjon kan imidlertid ikke utelukkes hos pasienter som får dabigatran i kombinasjon med klaritromycin. Nøyte monitorering anbefales derfor når dabigatraneteksilat kombineres med klaritromycin og spesielt hvis blødning forekommer, særlig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Ticagrelor: Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en laddningsdose på 180 mg ticagrelor, økte dabigatran AUC og C_{max} henholdsvis 1,73 ganger og 1,95 ganger (+ 73 % og 95 %). Ved gjentatte doser ticagrelor 90 mg to ganger daglig, økte dabigatraneksponeringen henholdsvis 1,56 ganger og 1,46 ganger (+ 56 % og 46 %) for C_{max} og AUC.

Samtidig administrering av en laddningsdose på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady state) økte dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ med henholdsvis 1,49 ganger og 1,65 ganger (+49 % og 65 %), sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Når en laddningsdose på 180 mg ticagrelor ble gitt 2 timer etter 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady state), var økningen av dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ redusert til henholdsvis 1,27 ganger og 1,23 ganger (+27 % og 23 %), sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Et slikt forskjøvet inntak er den anbefalte administrasjonsmåten for start av ticagrelor med en laddningsdose.

Samtidig administrering av 90 mg ticagrelor 2 ganger daglig (vedlikeholdsdose) med 110 mg dabigatraneteksilat økte justert dabigatran AUC τ ,ss og C $_{max}$,ss henholdsvis 1,26 ganger og 1,29 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene.

Følgende potente P-gp hemmere er ikke blitt klinisk undersøkt, men fra *in vitro* resultater kan lignende effekt som med ketoconazol forventes:

Itrakonazol og ciklosporin som er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Takrolimus har *in vitro* vist å ha et tilsvarende nivå av hemmende effekt på P-gp som det man ser med itrakonazol og ciklosporin. Dabigatraneteksilat er ikke blitt klinisk undersøkt sammen med takrolimus. Begrensede kliniske data med et annet P-gp substrat (everolimus) antyder imidlertid at hemming av P-gp med takrolimus er svakere enn det som er observert for sterke P-gp hemmere. Basert på disse dataene anbefales ikke samtidig behandling med takrolimus.

Posakonazol hemmer også P-gp til en viss grad, men er ikke blitt klinisk undersøkt. Forsiktighet bør utvises når Pradaxa administreres sammen med posakonazol.

P-gp indukere

Samtidig administrering av en P-gp induser (slik som rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), karbamazepin eller fenytoin) er forventet å redusere dabigatran konsentrasjoner og bør unngås (se pkt. 4.4 og 5.2)

Rifampicin: Predosering av induseren rifampicin 600 mg en gang daglig i 7 dager reduserte total dabigatran toppkonsentrasjon og total eksponering med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den induserende effekten avtok og resulterte i en dabigatraneksponering nær referanseområdet pr. dag 7 etter avsluttet rifampicinbehandling. Ingen økning i biotilgjengelighet ble observert etter ytterligere 7 dager.

Andre legemidler som påvirker P-gp

Proteasehemmere inklusive ritonavir og dets kombinasjoner med andre proteasehemmere, påvirker P-gp (enten som hemmer eller induser). Disse er ikke blitt undersøkt og anbefales derfor ikke ved samtidig behandling med Pradaxa.

P-gp substrat

Digoksin: I en studie med 24 friske individer, hvor Pradaxa ble gitt samtidig med digoksin, ble ingen endringer for digoksin og ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen for dabigatran sett.

Samtidig behandling med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)

SSRI og SNRI ga økt blødningsrisiko i alle behandlingsgruppene i RE-LY studien.

Gastrisk pH

Pantoprazol: Ved samtidig administrasjon av Pradaxa og pantoprazol ble det sett en reduksjon av arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med Pradaxa i kliniske studier og samtidig PPI behandling reduserte ikke effekten av Pradaxa.

Ranitidin: Ranitidin gitt sammen med Pradaxa hadde ingen klinisk relevant effekt på absorpsjonsgraden av dabigatran.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon for menn og kvinner

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

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

Ingen tilgjengelige humane data.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Totalt 10 795 pasienter ble behandlet med minst en dose av legemidlet i 6 aktivt kontrollerte studier av VTE profylakse. Av disse ble 6684 pasienter behandlet med 150 mg eller 220 mg Pradaxa daglig.

Totalt 12 042 pasienter i den pivotale studien som undersøkte forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer ble behandlet med dabigatraneteksilat. 6059 pasienter ble behandlet med dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig og 5983 pasienter fikk 110 mg to ganger daglig.

I de to aktivt kontrollerte DVT/LE behandlingsstudiene, RE-COVER og RE-COVER II, ble totalt 2553 pasienter inkludert i sikkerhetsanalysen av dabigatraneteksilat. Alle pasientene fikk doser på 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig. Bivirkninger fra begge behandlingene, dabigatraneteksilat og warfarin, er regnet fra første inntak av dabigatraneteksilat eller warfarin etter seponering av parenteral behandling (kun oral behandlingsperiode). Dette inkluderer samtlige bivirkninger som forekom under dabigatranbehandlingen. Alle bivirkninger som forekom under warfarinbehandling er inkludert, bortsett fra de som forekom i overlappingsperioden mellom warfarin og parenteral behandling.

Totalt 2114 pasienter ble behandlet i den aktivt kontrollerte DVT/LE profylaksestudien, RE-MEDY, og i den placebokontrollerte DVT/LE profylaksestudien, RE-SONATE. Alle pasientene fikk doser på 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig.

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

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

Pasientpopulasjonene behandlet i de tre indikasjonene er ikke sammenlignbare, og blødningshendelsene er fordelt over flere organklasse systemer (SOC). En oppsummering utifra indikasjon over større blødninger og enhver blødning er angitt i tabell 5, 6, 7, 8 og 9 nedenfor.

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

Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabell 4 viser bivirkninger identifisert fra studiene for forebygging av primær VTE etter hoft eller kneprotesekirurgi, studien av forebygging av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer og DVT/LE behandlings- og DVT/LE profylaksestudiene. Disse er klassifisert etter organsystem og frekvens i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 4: Bivirkninger

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

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

Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi (primær VTE-profylakse ortopedisk kirurgi)

Blødninger

Tabell 5 viser antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning i behandlingsperioden i de to pivotale kliniske utprøvingene av VTE-profylakse, etter dose.

Tabell 5: Antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning

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

Definisjon på bivirkningen større blødningshendelse i RE-NOVATE og RE-MODEL studiene:

- fatal blødning
- klinisk åpenbar blødning mer enn forventet og forbundet med ≥ 20 g/l (tilsvarende 1.24 mmol/l) fall i hemoglobin mer enn det som var forventet
- klinisk åpenbar blødning mer enn forventet og som førte til transfusjon av minst 2 enheter blodkonsentrat eller fullblod mer enn det som var forventet
- symptomatisk retroperitoneal, intrakraniell, intraokulær eller intraspinal blødning
- blødning som krever seponering av behandling
- blødning som fører til re-operasjon

Radiologiske undersøkelser var påkrevet for å verifisere diagnosene retroperitoneal blødning (ultralyd eller CT), intrakraniell og intraspinal blødning (CT eller MR).

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

Blødning

Tabell 6 viser blødningshendelser angitt som større blødninger og enhver blødning i den pivotale studien som undersøker forebygging av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer.

Tabell 6: Blødningshendelser i en studie som undersøker forebygging av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer

	Dabigatraneteksilat 110 mg 2 ganger daglig	Dabigatraneteksilat 150 mg 2 ganger daglig	Warfarin
Randomiserte pasienter	6015	6076	6022
Større blødning	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniell blødning	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
GI blødning	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Fatal blødning	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Mindre blødning	1566 (13,16 %)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Enhver blødning	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

En blødning ble definert som stor hvis et eller flere av følgende kriterier ble innfridd:

Blødning forbundet med fall i hemoglobin på minst 20 g/l eller blødning som fører til transfusjon av minst 2 enheter blod eller blodkonsentrat.

Symptomatisk blødning i et kritisk område eller organ: intraokulær, intrakraniell, intraspinal eller intramuskulær med kompartmentsyndrom, retroperitoneal blødning, intra-artikulær eller perikardiell blødning.

Større blødninger ble klassifisert som livstruende hvis et eller flere av følgende kriterier ble innfridd: Fatal blødning, symptomatisk intrakraniell blødning, redusert hemoglobin på minst 50 g/l, blodtransfusjon av minst 4 enheter blod eller blodkonsentrat, blødning forbundet med hypotensjon som krever bruk av intravenøse inotropiske legemidler eller blødning som krever kirurgisk inngrep.

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

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

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

Tabell 7 viser blødningshendelser i de samlede pivotale studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). I de samlede studiene var forekomsten av de primære sikkerhetsendepunktene større blødning, større eller klinisk relevant blødning og enhver blødning i dabigatraneteksilatgruppen signifikant lavere enn i warfaringruppen ved en nominell alfaverdi på 5 %.

Tabell 7: Blødningshendelser i studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

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

Blødningshendelser fra begge behandlingene er regnet fra første inntak av dabigatraneteksilat eller warfarin etter seponering av parenteral terapi (kun oral behandlingsperiode). Dette inkluderer alle blødningshendelser som forekom under behandling med dabigatraneteksilat. Alle blødningshendelser

som forekom under warfarinbehandling er inkludert, bortsett fra de som forekom i overlappingsperioden mellom warfarin og parenteral behandling.

Definisjonen på større blødningshendelser fulgte anbefalingene fra the International Society on Thrombosis and Haemostasis. En blødningshendelse ble klassifisert som en større blødningshendelse hvis den oppfylte minst ett av følgende kriterier:

- fatal blødning
- symptomatisk blødning i et kritisk område eller organ, som intrakraniell, intraspinal, intraokulær, retroperitoneal, intraartikulær eller perikardiell, eller intramuskulær med kompartmentsyndrom. For at en blødning i et kritisk område eller organ skulle klassifiseres som en større blødningshendelse måtte den assosieres med en symptomatisk klinisk presentasjon.
- blødning som forårsaker et fall i hemoglobin på minst 20 g/l (1,24 mmol/l), eller som fører til transfusjon av minst 2 enheter fullblod eller røde blodlegemer

Tabell 8 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-MEDY som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). Noen blødningshendelser (større blødningshendelser/klinisk relevante blødningshendelser, enhver blødning) var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk dabigatraneteksilat sammenlignet med de som fikk warfarin.

Tabell 8: Blødningshendelser i studien RE-MEDY som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

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

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

Definisjonen på større blødningshendelser fulgte anbefalingene fra the International Society on Thrombosis and Haemostasis som beskrevet for RE-COVER og RE-COVER II.

Tabell 9 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). Forekomsten av kombinasjonen større blødninger/klinisk relevante blødninger og forekomsten av enhver blødning, var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk placebo sammenlignet med de som fikk dabigatraneteksilat.

Tabell 9: Blødningshendelser i studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

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

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

Definisjonen på større blødningshendelser fulgte anbefalingene fra the International Society on Thrombosis and Haemostasis som beskrevet for RE-COVER og RE-COVER II.

Hjerteinfarkt

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

I RE-LY studien var den årlige forekomsten av hjerteinfarkt hos pasienter som fikk dabigatraneteksilat økt sammenlignet med warfarin fra 0,64% (warfarin) til 0,82% (dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig) /0,81% (dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig) (se pkt. 5.1).

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

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

I RE-SONATE-studien, som sammenlignet dabigatraneteksilat med placebo, var forekomsten av hjerteinfarkt 0,1 % hos pasienter som fikk dabigatraneteksilat og 0,2 % hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon (DVT/LE)

I den kliniske studien 1160.88 fikk totalt 9 pasienter (alder 12 - < 18 år) med diagnosen primær VTE, en initial oral dose dabigatraneteksilat på 1,71 (± 10 %) mg/kg kroppsvekt. På bakgrunn av

dabigatrankonsentrasjonene bestemt ved fortynnet trombintest og klinisk vurdering, ble dosen justert til en måldose dabigatraneteksilat på 2,14 ($\pm 10\%$) mg/kg kroppsvekt. I behandlingsperioden opplevde 2 (22,1 %) pasienter milde relaterte bivirkninger (gastroøsofageal refluks/abdominalsmerte; abdominalt ubehag) og 1 (11,1 %) pasient opplevde en ikke-relatert alvorlig bivirkning (residiverende VTE i benet) i perioden > 3 dager etter avsluttet behandling med dabigatraneteksilat.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Høyere doser dabigatraneteksilat enn anbefalt utsetter pasienten for økt risiko for blødning.

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

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av Pradaxa behandling. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Siden dabigatran hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene, må adekvat diurese opprettholdes. Avhengig av den kliniske situasjonen bør passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon vurderes.

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

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

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

Siden proteinbindingen er lav kan dabigatran fjernes ved dialyse. Det finnes begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske utprøvinger (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet. Etter oral administrasjon absorberes dabigatraneteksilat raskt, og omdannes til dabigatran ved esterasekatalysert

hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel direkte trombinhemmer og står for hovedaktiviteten i plasma.

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Kalibrert kvantitativ fortynnet trombotest (dTT) gir et estimat av plasmakonsentrasjonen av dabigatran som kan sammenlignes med forventet dabigatran plasmakonsentrasjon. Når den kalibrerte dTT-analysen antyder en dabigatranplasmakonsentrasjon på eller under kvantifiseringsgrensen, bør det vurderes å ta en ytterligere koagulasjonsanalyse som TT, ECT eller aPTT.

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

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

Generelt kan man anta at målingene av antikoagulerende aktivitet kan reflektere dabigatran nivåer og gi en veiledning for vurdering av blødningsrisiko. Mer enn 90^{nde} persentil av dabigatrankonsentrasjon ved bunn (rett før neste dose) eller en koagulasjonsundersøkelse som aPTT målt ved bunn (for aPTT-terskelverdier, se pkt. 4.4, tabell 2) regnes som forenelig med økt blødningsrisiko.

Forebyggelse av VTE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Etnisk opprinnelse

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

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

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

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

Samlet forekomst av VTE (inkludert lungeembolisme (LE), proksimal og distal dyp venetrombose (DVT), både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutine venografi) og mortalitet av alle årsaker utgjorde det primære endepunktet for begge studier. Forekomst av større VTE (inkludert LE

og proksimal DVT, både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutine venografi) og VTE-relatert mortalitet var det sekundære endepunktet og anses å ha bedre klinisk relevans. Begge studiene viste at den antitrombotiske effekten av Pradaxa 220 mg og 150 mg statistisk ikke var dårligere enn effekten av enoksaparin med hensyn til total VTE og mortalitet av alle årsaker. Punkttestimatet for insidensen av større VTE og VTE-relatert mortalitet for 150 mg dosen var litt dårligere enn enoksaparin (tabell 10). Bedre resultater ble sett for 220 mg dosen hvor punkttestimatet for større VTE var litt bedre enn enoksaparin (tabell 10).

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

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

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

Data for endepunktene større VTE og VTE-relatert mortalitet var homogene med hensyn til det primære effektendepunkt og er vist i tabell 10.

Data for endepunktene total VTE og mortalitet av alle årsaker er vist i tabell 11.

Data for endepunktet påviste større blødninger er vist i tabell 129.

Tabell 10: Analyse av større VTE og VTE-relatert mortalitet i behandlingsperioden i RE-MODEL og RE-NOVATE studiene ved ortopedisk kirurgiske inngrep

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

Tabell 11: Analyse av total VTE og mortalitet av alle årsaker i behandlingsperioden i RE-NOVATE og RE-MODEL studiene ved ortopedisk kirurgiske inngrep

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

Tabell 12: Større blødninger (MBE) ved hver behandling i RE-MODEL og RE-NOVATE studiene

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

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

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

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

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

Tabell 13-15 viser nøkkelresultater i hele populasjonen:

Tabell 13: Analyse av første tilfelle av slag eller systemisk embolisme (primært endepunkt) i RE-LY studien

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

% refererer til årlige hendelsesrate

Tabell 14: Analyse av første tilfelle av iskemisk eller hemorragisk slag i RE-LY studien

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

% refererer til årlige hendelsesrate

Tabell 15: Analyse av total- og kardiovaskulær overlevelse i RE-LY studien.

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

% refererer til årlig hendelsesratio

Tabell 16-18 angir resultater av primære effekt og sikkerhetsendepunkter i relevante subpopulasjoner:

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

Tabell 16: Hazard Ratio og 95% CI for slag/systemisk embolisme per subgruppe

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

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

Tabell 17: Hazard Ratio og 95% CI for større blødninger per subgruppe

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Etnisk opprinnelse (forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

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

Klinisk effekt og sikkerhet (DVT/LE behandling)

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

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

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

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

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

Tabell 18: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for studiene RE-COVER og RE-COVER II samlet.

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

Etnisk opprinnelse (DVT/LE behandling)

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

Pediatrik populasjon (DVT/LE behandling)

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pradaxa i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av DVT/LE (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Farmakokinetikken og farmakodynamikken av dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig i tre påfølgende dager (totalt 6 doser) ved slutten av standard anikoagulasjonsterapi, ble vurdert i en åpen sikkerhets- og tolerabilitetsstudie med 9 stabile ungdommer (12 til < 18 år). Alle pasienter fikk en initial oral dose på 1,71 (± 10 %) mg/kg dabigatraneteksilat (80 % av voksen dose 150 mg/ 70 kg justert for pasientens vekt). Basert på dabigatrankonsentrasjoner og klinisk vurdering, ble dosen

deretter endret til en måldose på 2,14 (\pm 10 %) mg/kg dabigatraneteksilat (100 % av voksen dose justert for pasientens vekt). I dette lille antallet ungdommer, ble dabigatraneteksilat kapsler tilsynelatende tolerert med kun tre milde og forbigående gastrointestinale bivirkninger rapportert av to pasienter. I tråd med den relativt lave eksponeringen, var koagulasjonen ved 72 timer (antatt dabigatran bunnkonsentrasjon ved steady state eller nær steady state) kun svakt forlenget med aPTT på maksimum 1,60-ganger, ECT 1,86-ganger og Hemoclot TT (Anti-FIIa) 1,36-ganger. Dabigatran plasmakonsentrasjoner observert ved 72 timer var relativt lave, mellom 32,9 ng/ml og 97,2 ng/ml ved slutt-doser mellom 100 mg og 150 mg (geometrisk gjennomsnittlig dose av normalisert total dabigatran plasmakonsentrasjon på 0,493 ng/ml/mg).

Klinisk effekt og sikkerhet (DVT/LE profylakse)

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

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

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

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

Tabell 19: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for RE-MEDY studien.

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

Hensikten med RE-SONATE studien var å vurdere dabigatraneteksilats overlegenhet i forhold til placebo for forebyggelse av residiverende, symptomatisk DVT og/eller LE hos pasienter som allerede hadde fullført 6 til 18 måneders behandling med VKA. Planlagt behandling var 6 måneder med dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig uten behov for monitorering.

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

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

Tabell 20: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for RE-SONATE studien.

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

Etnisk opprinnelse (DVT/LE profylakse)

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

Pediatrisk populasjon (DVT/LE profylakse)

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pradaxa i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved DVT/LE profylakse (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

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

En fase II studie har undersøkt dabigatraneteksilat og warfarin hos totalt 252 pasienter som nylig har fått operert inn kunstig hjerteklaff og hos pasienter som har fått satt inn kunstig hjerteklaff for mer enn 3 måneder siden. Flere tromboemboliske hendelser (hovedsakelig slag og symptomatiske/asymptomatiske mekaniske klaffetromboser) og flere blødningstilfeller ble observert med dabigatraneteksilat enn med warfarin. Større blødninger manifesterte seg i overveiende grad som hemopericardium postoperativt, spesielt hos pasienter som startet tidlig med dabigatraneteksilatbehandling (dvs. fra dag 3) etter operasjon av kunstig hjerteklaff (se pkt. 4.3).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrasjon omdannes dabigatraneteksilat raskt og fullstendig til dabigatran som er den aktive formen i plasma. Spaltingen av dabigatraneteksilat ved esterase-katalysert hydrolyse til det aktive virkestoffet dabigatran er den dominerende metabolske reaksjonen. Den absolutte biotilgjengeligheten for dabigatran etter oral administrasjon av Pradaxa var ca. 6,5 %.

Etter oral administrasjon av Pradaxa til friske frivillige individer, karakteriseres den farmakokinetiske plasma-profilen til dabigatran av en rask økning av plasmakonsentrasjonene med C_{max} etter 0,5 til 2 timer etter administrasjon.

Absorpsjon

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

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

Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75 % etter en enkeltdose og med 37 % ved steady state sammenlignet med referanse kapselformuleringen når pelletene tas uten hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) kapselskallet. HPMC-kapslene skal derfor alltid svelges hele ved klinisk bruk for å unngå utilsiktet økning av biotilgjengeligheten av dabigatraneteksilat. Pasientene bør rådes til ikke å åpne kapslene og ta pelletene alene (f.eks. strødd over mat eller i drikke).

Distribusjon

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

C_{max} og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven var doseproporsjonale. Plasmakonsentrasjonene av dabigatran viste et biekspontielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske eldre pasienter. Etter multiple doser ble det observert en terminal halveringstid på ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uavhengig av dose og den var forlenget ved nedsatt nyrefunksjon som angitt i tabell 21.

Biotransformasjon

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

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Tabell 21: Halveringstid av total dabigatran hos friske frivillige og pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Glomerulær filtrasjonsrate (CrCL) [ml/min]	G gjennomsnitt (gCV% range) halveringstid [timer]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30-<50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2(15,3 %; 21,6-35,0)

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

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

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

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

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

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

Eldre pasienter:

Spesifikke farmakokinetikk fase I studier med eldre individer viste en økning på 40 til 60 % i AUC og på mer enn 25 % i C_{max} sammenlignet med yngre individer. Alderseffekten på dabigatraneksponering

ble bekreftet i RE-LY studien med ca. 31 % høyere bunnkonsentrasjon for pasienter ≥ 75 år og ca. 22 % lavere bunnkonsentrasjon for pasienter < 65 år sammenlignet med pasienter mellom 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

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

Kroppsvekt

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

Kjønn

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

Etnisk opprinnelse:

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

Farmakokinetiske interaksjoner:

Prodruget dabigatraneteksilat, men ikke dabigatran, er et substrat for effluks transportproteinet P-gp. Derfor er samtidig bruk av P-gp hemmere (amiodaron, verapamil, klaritromycin, kinidin, dronedaron, ticagrelor og ketokonazol) og indukere (rifampicin) blitt undersøkt (se pkt.4.2, 4.4 og 4.5).

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

- Vinsyre
- Akasiagummi
- Hypromellose
- Dimetikon 350
- Talkum
- Hydroksypropylcellulose

Kapselskall

- Karragenan
- Kaliumklorid
- Titandioksid
- Indigokarmin (E132)
- Hypromellose

Svart trykkfarge

- Skjellakk
- Jernoksid, svart (E172)
- Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister og boks: 3 år

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker inneholdende 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 harde kapsler, en multipakning inneholdende 3 pakninger à 60 x 1 harde kapsler (180 harde kapsler) og en multipakning inneholdende 2 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (100 harde kapsler) i perforert aluminium endose blister. Dessuten, esker inneholdende 6 blisterark (60 x 1) i perforert aluminium endose hvite blister.

Polypropylen boks med skrukork inneholdende 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mars 2008

Dato for siste fornyelse: 17. januar 2013

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 150 mg dabigatraneteksilat (som mesilat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Kapsel med lys blå, ugjennomsiktig topp og hvit, ugjennomsiktig bunn, kapselstørrelse 0, fylt med gulaktige pellets. Kapseltoppen er merket med Boehringer Ingelheim firmasymbol, bunnen med "R150".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering (forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

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

Anbefalt daglig dose Pradaxa gitt som langtidsbehandling er 300 mg tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig.

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

Anbefalt daglig dose Pradaxa er 300 mg tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig etter behandling med et parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning (se pkt. 4.4). Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f. eks. nylig kirurgisk inngrep, traume, immobilisering) og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE

For følgende pasienter anbefales 220 mg Pradaxa daglig tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig:

- pasienter ≥ 80 år
- pasienter som samtidig bruker verapamil

For følgende pasienter bør man velge dosering 300 mg eller 220 mg Pradaxa basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning:

- pasienter 75-80 år
- pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon
- pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom
- andre pasienter med økt blødningsrisiko

For DVT/LE har bruk av 220 mg Pradaxa tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig ikke vært studert i denne kliniske sammenhengen og anbefalingen er derfor basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser.

Se nedenfor og pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2.

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

Eldre pasienter (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

Pasienter mellom 75-80 år bør behandles med 300 mg tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig. Eventuelt kan 220 mg tas som én kapsel à 110 mg to ganger daglig basert på en individuell vurdering av behandlende lege ved lav tromboembolisk risiko og økt blødningsrisiko (se pkt. 4.4).

Pasienter ≥ 80 år bør behandles med 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig pga økt blødningsrisiko hos denne pasientgruppen.

Siden nedsatt nyrefunksjon kan forekomme hyppig hos eldre pasienter (> 75 år), må nyrefunksjonen undersøkes før behandling med Pradaxa startes ved å beregne CrCL for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min). Nyrefunksjonen må også undersøkes minst én gang årlig hos pasienter som behandles med Pradaxa, eller hyppigere ved behov, i visse kliniske situasjoner der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen, etc) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pasienter med blødningsrisiko (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

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

220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig bør overveies hos pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom grunnet økt risiko for større gastrointestinale blødninger (se pkt. 4.4).

Undersøkelse av nyrefunksjon (Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE):

Hos alle pasienter:

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

- Under behandlingen må nyrefunksjonen også følges der det er mistanke om nedsatt nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen, etc.).

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

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

I løpet av den kliniske utviklingen av Pradaxa, ble Cockcroft-Gault metoden brukt til å estimere nyrefunksjon (CrCL i ml/min) (se pkt. 4.2 for Pradaxa 75 mg).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

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

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

Samtidig bruk av Pradaxa og svake til moderate P-glykoprotein (P-gp) hemmere dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

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

Dosering bør reduseres til 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig til pasienter som får samtidig behandling med dabigatraneteksilat og verapamil (se pkt. 4.4 og 4.5). I dette tilfelle skal Pradaxa og verapamil tas på samme tidspunkt.

Kroppsvekt (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

På bakgrunn av tilgjengelige kliniske og kinetiske data er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2), men nøyе klinisk overvåking anbefales hos pasienter med kroppsvekt < 50 kg (se pkt. 4.4).

Kjønn (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

På bakgrunn av tilgjengelige kliniske og kinetiske data er dosejustering ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

Pasienter med forhøyede leverenzymmer > 2 ganger øvre normalverdi ble ekskludert fra hovedstudiene. Klinisk erfaring fra denne pasientgruppen er ikke tilgjengelig, derfor er bruk av Pradaxa ikke anbefalt til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2). Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å ha innvirkning på overlevelse er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Bytte (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

Fra Pradaxa til parenteralt antikoagulantium

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

Fra parenteralt antikoagulantium til Pradaxa

Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra Pradaxa til vitamin K-antagonist (VKA)

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

- CrCl \geq 50 ml/min, VKA kan startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat
- CrCl \geq 30- < 50 ml/min, VKA kan startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat

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

Fra VKA til Pradaxa

VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når Internasjonal Normalisert Ratio (INR) er < 2.0.

Konvertering av atrieflimmer (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

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

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

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

Pediatrik populasjon (DVT/LE)

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

Glemt dose (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

Glemt dose kan tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Fra 6 timer og frem til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelattes.

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Administrasjonsmåte (Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE)

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min) (se pkt. 4.2)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinal sår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoxaparin, dalteparin, osv), heparinderivater (fondaparinux osv), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv), unntatt i spesielle situasjoner som bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent (se pkt. 4.5).
- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med forhøyede leverenzymmer > 2 ganger øvre normalverdi ble ekskludert fra hovedstudiene. Klinisk erfaring fra denne pasientgruppen er ikke tilgjengelig. Bruk av Pradaxa er derfor ikke anbefalt til denne pasientgruppen.

Blødningsrisiko

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

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

Nedsatt nyrefunksjon (30 – 50 ml/min CrCL), alder \geq 75 år, lav kroppsvekt < 50 kg eller samtidig behandling med svake til moderate P-gp hemmere (for eks. amiodaron, kinidin eller verapamil), er faktorer som er forbundet med økt plasmanivå av dabigatran (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2).

Samtidig bruk av ticagrelor øker eksponeringen for dabigatran og kan vise farmakodynamisk interaksjon som kan føre til økt risiko for blødning (se pkt. 4.5).

I en studie av forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer, var dabigatraneteksilat forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger (GI) som var statistisk signifikant for dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig. Denne økte risikoen ble observert hos eldre pasienter (\geq 75 år). Acetylsalicylsyre (ASA), klopido-grel eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) gir økt risiko for GI blødning, likedan øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal reflukssykdom. I disse tilfeller bør dabigatran 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig vurderes til atrieflimmerpasienter og doseringsanbefalingene i pkt. 4.2 følges. Forskrivning av PPI kan vurderes for å forebygge GI blødning.

Blødningsrisikoen kan være økt hos pasienter som samtidig behandles med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) (se pkt. 4.5).

Nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved flere risikofaktorer (se pkt. 5.1).

Tabell 1 gir en oversikt over faktorer som kan gi økt blødningsrisiko. Se også kontraindikasjoner i pkt. 4.3.

Tabell 1: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

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

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

Generelt er det ikke nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjon ved bruk av Pradaxa. Imidlertid kan måling av antikoagulasjonseffekten av dabigatran være nyttig for å unngå for stor eksponering av dabigatran hvis det også er tilstedeværelse av tilleggsfaktorer for blødning. INR test er upålitelig hos pasienter behandlet med Pradaxa og falske positive forhøyede INR verdier er blitt rapportert. Måling av INR bør derfor ikke utføres. Fortynnet trombotest (dTT), ecarin clotting time (ECT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) kan gi nyttig informasjon, men disse testene er ikke standardiserte og resultatene bør tolkes med forsiktighet (se pkt. 5.1).

Tabell 2 viser terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko (se pkt. 5.1)

Tabell 2: Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko

Test (rett før neste dose)	Indikasjon
	Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-ganger øvre normalgrense]	> 3
aPTT [x-ganger øvre normalgrense]	> 2
INR	Bør ikke utføres

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

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

Når alvorlige blødninger forekommer, må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes (se pkt. 4.9).

Legemidler som øker blødningsrisikoen bør ikke administreres samtidig med eller må administreres med forsiktighet sammen med Pradaxa (se pkt. 4.5).

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

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

Interaksjon med legemidler som induserer P-gp:

Samtidig bruk av P-gp indukere (som rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), karbamazepin eller fenytoin) er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av dabigatran og bør unngås (se pkt. 4.5 og 5.2).

Kirurgi og intervensjoner

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

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

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

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

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

Subakutt kirurgi/intervensjoner

Dabigatraneteksilat skal avbrytes midlertidig. Dersom det er mulig, bør et kirurgisk inngrep/intervensjon utsettes til minst 12 timer etter siste dose. Hvis inngrepet ikke kan utsettes, kan risikoen for blødning være økt. Denne risikoen for blødning bør avveies mot behovet for akutt intervensjon (for konvertering se pkt. 4.2).

Planlagt kirurgi

Dersom det er mulig, bør Pradaxa avbrytes minst 24 timer før invasive eller kirurgiske prosedyrer. Hos pasienter med høyere blødningsrisiko, eller ved større inngrep der det kan være påkrevet med fullstendig hemostase, bør det vurderes å avbryte Pradaxa 2-4 dager før kirurgi. Clearance av dabigatran kan ta lengre tid hos pasienter med nyresvikt. Dette bør vurderes før enhver prosedyre.

Tabell 3 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer.

Tabell 3: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer

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

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunksjon:

Prosedyrer slik som spinalanestesi vil kreve fullstendig hemostatisk funksjon.

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

Postoperativ fase

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

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

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

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

Hjerteinfarkt (forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

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

Hjerteinfarkt (DVT/LE)

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

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

Pasienter med aktiv cancer (DVT/LE)

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

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

Begrensede data fra fase III studien RE-LY hos pasienter med atrieflimmer viste at samtidig bruk av andre orale og parenterale antikoagulantia økte hyppigheten av større blødninger med omtrent 2.5 ganger både med dabigatraneteksilat og warfarin. Hovedsakelig var dette relatert til tilfeller der man byttet fra et antikoagulantium til et annet (se pkt. 4.3).

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

Data fra fase III studien RE-LY hos pasienter med atrieflimmer (se pkt. 5.1) viste at samtidig bruk av platehemmere, ASA eller klopidogrel omtrent doblet hyppigheten av større blødninger både med dabigatraneteksilat og warfarin (se pkt. 4.4).

Klopidogrel: En fase I studie hos unge friske mannlige frivillige viste ingen ytterligere forlengelse av kapillær blødningstid ved samtidig administrering av dabigatraneteksilat og klopidogrel sammenlignet med klopidogrel monoterapi. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ og koagulasjonsmålinger for effekt av dabigatran eller plateaggregasjonshemming som mål for effekt av klopidogrel, forble hovedsakelig uforandret ved sammenligning av kombinert behandling og de respektive monoterapier. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ økte 30 - 40% med støtdose klopidogrel på henholdsvis 300 eller 600 mg (se pkt. 4.4) (se også ASA avsnittet nedenfor).

ASA: En fase II studie med samtidig behandling med dabigatraneteksilat og ASA undersøkte blødningsrisiko hos atrieflimmer pasienter, hvor randomisert ASA co-administrasjon ble brukt. Basert på logistisk regresjonsanalyse ga samtidig behandling med ASA og 150 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig økt blødningsrisiko fra 12 % til 18 % og 24 % med henholdsvis 81 mg og 325 mg ASA (se pkt. 4.4).

NSAIDs: NSAIDs gitt som korttids perioperativ smertebehandling har vist seg å ikke være forbundet med økt blødningsrisiko i kombinasjon med dabigatraneteksilat. Ved kronisk bruk i RE-LY studien økte NSAIDs blødningsrisikoen med ca. 50 % både for dabigatraneteksilat og warfarin. På grunn av risiko for blødning, særlig med NSAIDs med halveringstid > 12 timer, anbefales derfor nøye observasjon for tegn på blødning (se pkt. 4.4).

Lavmolekylære hepariner: Samtidig bruk av lavmolekylære hepariner som enoxaparin og dabigatraneteksilat er ikke blitt spesifikt undersøkt.

Etter bytte fra 3 dagers subkutan behandling med enoxaparin 40 mg en gang daglig, var dabigatran eksponeringen 24 timer etter siste enoxaparin dose litt lavere enn etter administrering av dabigatraneteksilat alene (220 mg enkel dose). Høyere anti-FXa/FIIa aktivitet ble observert etter dabigatraneteksilat administrering med enoxaparin pre-behandling sammelignet med aktiviteten etter

behandling med dabigatraneteksilat alene. Man anser dette for å være en overføringseffekt av enoxaparinbehandling og betraktes ikke som klinisk signifikant. Andre dabigatran relaterte antikoagulasjonstester ble ikke signifikant endret av enoxaparin prebehandling.

Interaksjoner forbundet med dabigatraneteksilat eller dabigatrans metabolske profil:

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

Transportinteraksjoner:

P-gp hemmere:

Dabigatraneteksilat er et substrat av effluks transportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp hemmere (slik som amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og ticagrelor) forventes å gi økt dabigatran plasmakonsentrasjon.

Hvis ikke annet er spesifikt beskrevet, er nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) påkrevet når dabigatran er administrert samtidig med sterke P-gp hemmere. Koagulasjonstest kan være til hjelp for identifisering av pasienter med økt blødningsrisiko grunnet overdreven dabigatran eksponering (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Følgende sterke P-gp hemmere er kontraindisert: Systemisk ketokonazol, ciklosporin, itraconazol og dronedaron (se pkt. 4.3). Samtidig behandling med takrolimus anbefales ikke. Forsiktighet må utvises med andre svake til moderate P-gp hemmere (f.eks. amiodaron, posakonazol, kinidin, verapamil og ticagrelor) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ketokonazol: Ketokonazol økte den totale dabigatran $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} med henholdsvis 138 % og 135 % etter en oral enkeltdose på 400 mg og med 153 % og 149 % etter multipl oral dosering av 400 mg ketokonazol en gang daglig. Tiden til maksimal konsentrasjon, terminal halveringstid og gjennomsnittlig residensstid var ikke påvirket av ketokonazol (se pkt. 4.4). Samtidig behandling med systemisk ketokonazol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Dronedaron: Da dabigatraneteksilat og dronedaron ble gitt på samme tidspunkt, økte den totale dabigatran $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} henholdsvis ca. 2,4-ganger og 2,3-ganger (+136 % og 125 %) etter multipl dosering av 400 mg dronedaron to ganger daglig, og henholdsvis ca. 2,1-ganger og 1,9-ganger (+114 % og 87 %) etter en enkelt dose på 400 mg. Terminal halveringstid og nyre clearance for dabigatran var ikke påvirket av dronedaron. Da enkle og multiple doser av dronedaron ble gitt 2 timer etter dabigatraneteksilat, økte dabigatran $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 1,3 og 1,6-ganger. Samtidig behandling med dronedaron er kontraindisert.

Amiodaron: Da Pradaxa ble gitt sammen med en enkelt oral dose på 600 mg amiodaron, forble absorpsjonsgraden og -hastigheten av amiodaron og dets aktive metabolitt DEA i alt vesentlig uforandret. Dabigatran AUC og C_{max} økte med henholdsvis ca. 60 % og 50 %. Mekanismen bak denne interaksjonen er ikke fullstendig klarlagt. På bakgrunn av den lange halveringstiden for amiodaron kan muligheten for interaksjon vedvare i uker etter at amiodaron er seponert (se pkt. 4.2 og 4.4). Nøye klinisk observasjon anbefales hvis dabigatraneteksilat kombineres med amiodaron, spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Kinidin: Kinidin 200 mg ble gitt hver andre time opp til en total dose på 1000 mg. Dabigatraneteksilat ble gitt to ganger daglig i tre påfølgende dager, den tredje dagen med eller uten kinidin. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ økte gjennomsnittlig med henholdsvis 53 % og 56 % ved samtidig behandling med kinidin (se pkt. 4.2 og 4.4). Nøye klinisk observasjon anbefales hvis dabigatraneteksilat kombineres med kinidin, spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Verapamil: Da dabigatraneteksilat (150 mg) ble gitt sammen med oralt verapamil, økte C_{max} og AUC for dabigatran, men størrelsen av denne endringen avhenger av tid fra administrering og verapamil formulering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Den største økningen i dabigatraneksponering ble observert med første dose av en verapamilformulering med rask frisetting gitt en time før inntak av dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca 180 % og AUC med ca 150 %). Denne effekten avtok progressivt med administrering av en depotformulering (økning i C_{max} med ca 90 % og AUC med ca 70 %) eller multiple doser verapamil (økning i C_{max} med ca 60 % og AUC med ca 50 %).

Hos pasienter som samtidig får dabigatraneteksilat og verapamil, bør Pradaxa dosen reduseres til 220 mg tatt som én kapsel å 110 mg to ganger daglig. (se pkt. 4.2). Nøyte klinisk observasjon anbefales hvis dabigatraneteksilat kombineres med verapamil, spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Ingen betydningsfull interaksjon ble observert da verapamil ble gitt 2 timer etter dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca 10 % og AUC med ca 20 %). Dette forklares med fullstendig absorpsjon av dabigatran etter 2 timer (se pkt. 4.4).

Klaritromycin: Da klaritromycin (500 mg to ganger daglig) ble gitt sammen med dabigatraneteksilat til friske frivillige, ble det observert en økning i AUC på ca 19 % og C_{max} på ca 15 %, uten bekymring for kliniske konsekvenser. En klinisk relevant interaksjon kan imidlertid ikke utelukkes hos pasienter som får dabigatran i kombinasjon med klaritromycin. Nøyte monitorering anbefales derfor når dabigatraneteksilat kombineres med klaritromycin og spesielt hvis blødning forekommer, særlig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Ticagrelor: Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en laddningsdose på 180 mg ticagrelor, økte dabigatran AUC og C_{max} henholdsvis 1,73 ganger og 1,95 ganger (+ 73 % og 95 %). Ved gjentatte doser ticagrelor 90 mg to ganger daglig, økte dabigatraneksponeringen henholdsvis 1,56 ganger og 1,46 ganger (+ 56 % og 46 %) for C_{max} og AUC.

Samtidig administrering av en laddningsdose på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady state) økte dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ med henholdsvis 1,49 ganger og 1,65 ganger (+49 % og 65 %), sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Når en laddningsdose på 180 mg ticagrelor ble gitt 2 timer etter 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady state), var økningen av dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ redusert til henholdsvis 1,27 ganger og 1,23 ganger (+27 % og 23 %), sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Et slikt forskjøvet inntak er den anbefalte administrasjonsmåten for start av ticagrelor med en laddningsdose.

Samtidig administrering av 90 mg ticagrelor 2 ganger daglig (vedlikeholdsdose) med 110 mg dabigatraneteksilat økte justert dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ henholdsvis 1,26 ganger og 1,29 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene.

Følgende potente P-gp hemmere er ikke blitt klinisk undersøkt, men fra *in vitro* resultater kan lignende effekt som med ketoconazol forventes:

Itrakonazol og ciklosporin som er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Takrolimus har *in vitro* vist å ha et tilsvarende nivå av hemmende effekt på P-gp som det man ser med itrakonazol og ciklosporin. Dabigatraneteksilat er ikke blitt klinisk undersøkt sammen med takrolimus. Begrensede kliniske data med et annet P-gp substrat (everolimus) antyder imidlertid at hemming av P-gp med takrolimus er svakere enn det som er observert for sterke P-gp hemmere. Basert på disse dataene anbefales ikke samtidig behandling med takrolimus.

Posakonazol hemmer også P-gp til en viss grad, men er ikke blitt klinisk undersøkt. Forsiktighet bør utvises når Pradaxa administreres sammen med posakonazol.

P-gp indukere

Samtidig administrering av en P-gp induker (slik som rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), karbamazepin eller fenytoin) er forventet å redusere dabigatran konsentrasjoner og bør unngås (se pkt. 4.4 og 5.2)

Rifampicin: Predosering av induseren rifampicin 600 mg en gang daglig i 7 dager reduserte total dabigatran toppkonsentrasjon og total eksponering med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den induserende effekten avtok og resulterte i en dabigatraneksponering nær referanseområdet pr. dag 7 etter avsluttet rifampicinbehandling. Ingen økning i biotilgjengelighet ble observert etter ytterligere 7 dager.

Andre legemidler som påvirker P-gp

Proteasehemmere inklusive ritonavir og dets kombinasjoner med andre proteasehemmere, påvirker P-gp (enten som hemmer eller induker). Disse er ikke blitt undersøkt og anbefales derfor ikke ved samtidig behandling med Pradaxa.

P-gp substrat:

Digoksin: I en studie med 24 friske individer, hvor Pradaxa ble gitt samtidig med digoksin, ble ingen endringer for digoksin og ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen for dabigatran sett.

Samtidig behandling med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)

SSRI og SNRI ga økt blødningsrisiko i alle behandlingsgruppene i RE-LY studien.

Gastrisk pH:

Pantoprazol: Ved samtidig administrasjon av Pradaxa og pantoprazol ble det sett en reduksjon av arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med Pradaxa i kliniske studier og samtidig PPI behandling reduserte ikke effekten av Pradaxa.

Ranitidin: Ranitidin gitt sammen med Pradaxa hadde ingen klinisk relevant effekt på absorpsjonsgraden av dabigatran.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon for menn og kvinner

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

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

Ingen tilgjengelige humane data.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Totalt 12 042 pasienter i den pivotale studien som undersøkte forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer ble behandlet med dabigatraneteksilat. 6059 pasienter ble behandlet med dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig og 5983 pasienter fikk 110 mg to ganger daglig.

I de to aktivt kontrollerte DVT/LE behandlingsstudiene, RE-COVER og RE-COVER II, ble totalt 2553 pasienter inkludert i sikkerhetsanalysen av dabigatraneteksilat. Alle pasientene fikk doser på 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig. Bivirkninger fra begge behandlingene, dabigatraneteksilat og warfarin, er regnet fra første inntak av dabigatraneteksilat eller warfarin etter seponering av parenteral behandling (kun oral behandlingsperiode). Dette inkluderer samtlige bivirkninger som forekom under dabigatranbehandlingen. Alle bivirkninger som forekom under warfarinbehandling er inkludert, bortsett fra de som forekom i overlappingsperioden mellom warfarin og parenteral behandling.

Totalt 2114 pasienter ble behandlet i den aktivt kontrollerte DVT/LE profylaksestudien, RE-MEDY, og i den placebokontrollerte DVT/LE profylaksestudien, RE-SONATE. Alle pasientene fikk doser på 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig.

Totalt 22% av pasientene med atrieflimmer behandlet for forebyggelse av slag og systemisk embolisme (langtidsbehandling opptil 3 år), 14 % av pasientene behandlet for DVT/LE og 15 % av pasientene behandlet for forebyggelse av DVT/LE opplevde bivirkninger.

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

Pasientpopulasjonene behandlet i de tre indikasjonene er ikke sammenlignbare, og blødningshendelsene er fordelt over flere organklasse systemer (SOC). En oppsummering utifra indikasjon over større blødninger og enhver blødning er angitt i tabell 5, 6, 7 og 8 nedenfor.

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

Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabell 4 viser bivirkninger identifisert fra studien av forebyggelse av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE behandlings- og DVT/LE profylaksestudiene. Bivirkningene er klassifisert etter organsystem og frekvens i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 4: Bivirkninger

Organklasse	Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer	DVT/LE behandling og DVT/LE profylakse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Anemi	Vanlige	Mindre vanlige
Redusert hemoglobin	Mindre vanlige	Ikke kjent
Trombocytopeni	Mindre vanlige	Sjeldne
Redusert hematokrit	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		
Hypersensitivitet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Utslett	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Pruritus	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne	Sjeldne
Angioødem	Sjeldne	Sjeldne
Urtikaria	Sjeldne	Sjeldne
Bronkospasme	Ikke kjent	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer		
Intrakranial hemoragi	Mindre vanlige	Sjeldne
Karsykdommer		
Hematom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Epistakse	Vanlige	Vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer		
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige
Abdominal smerte	Vanlige	Mindre vanlige
Diaré	Vanlige	Mindre vanlige
Dyspepsi	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Vanlige	Mindre vanlige
Rektal blødning	Mindre vanlige	Vanlige
Blødning fra hemorroider	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofagitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofageal refluksykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Oppkast	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Dysfagi	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier		
Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ALAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ASAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Økte leverenzymmer	Sjeldne	Mindre vanlige

Hyperbilirubinemi	Sjeldne	Ikke kjent
Hud og underhudssykdommer		
Hudblødning	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Hemartrose	Sjeldne	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier		
Urogenital blødning, inkludret hematuri	Vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Blødning ved injeksjonsstedet	Sjeldne	Sjeldne
Blødning ved innstikk av kateter	Sjeldne	Sjeldne
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
Blødning ved sår	Sjeldne	Mindre vanlige
Blødning ved innsnittstedet	Sjeldne	Sjeldne

Blødning

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

Tabell 5 viser blødningshendelser angitt som større blødninger og enhver blødning i den pivotale studien som undersøker forebyggelse av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer.

Tabell 5: Blødningshendelser i en studie som undersøker forebyggelse av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer

	Dabigatraneteksilat 110 mg 2 ganger daglig	Dabigatraneteksilat 150 mg 2 ganger daglig	Warfarin
Randomiserte pasienter	6015	6076	6022
Større blødning	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniell blødning	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
GI blødning	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Fatal blødning	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Mindre blødning	1566 (13,16 %)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Enhver blødning	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

En blødning ble definert som stor hvis et eller flere av følgende kriterier ble innfridd:

Blødning forbundet med fall i hemoglobin på minst 20 g/l eller blødning som fører til transfusjon av minst 2 enheter blod eller blodkonsentrat.

Symptomatisk blødning i et kritisk område eller organ: intraokulær, intrakraniell, intraspinal eller intramuskulær med kompartmentsyndrom, retroperitoneal blødning, intra-artikulær eller perikardiell blødning.

Større blødninger ble klassifisert som livstruende hvis et eller flere av følgende kriterier ble innfridd: Fatal blødning, symptomatisk intrakraniell blødning, redusert hemoglobin på minst 50g/l, blodtransfusjon av minst 4 enheter blod eller blodkonsentrat, blødning forbundet med hypotensjon som krever bruk av intravenøse inotropiske legemidler eller blødning som krever kirurgisk inngrep.

Pasienter som ble randomisert til dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig eller 150 mg to ganger daglig hadde signifikant lavere risiko for livstruende og intrakranielle blødninger sammenlignet med warfarin [p<0.05]. Det totale antall blødninger var også statistisk signifikant redusert hos pasienter som fikk disse to dosene dabigatraneteksilat. Pasienter randomisert til dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig hadde signifikant lavere risiko for større blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 0.81 [p=0.0027]). Pasienter randomisert til dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig hadde

signifikant høyere risiko for større GI blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 1.48 [p=0.0005], som primært ble observert hos pasienter ≥ 75 år.

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

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

Tabell 6 viser blødningshendelser i de samlede pivotale studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). I de samlede studiene var forekomsten av de primære sikkerhetsendepunktene større blødning, større eller klinisk relevant blødning og enhver blødning i dabigatraneteksilatgruppen signifikant lavere enn i warfaringruppen ved en nominell alfaverdi på 5 %.

Tabell 6: Blødningshendelser i studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

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

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

Definisjonen på større blødningshendelser fulgte anbefalingene fra the International Society on Thrombosis and Haemostasis. En blødningshendelse ble klassifisert som en større blødningshendelse hvis den oppfylte minst ett av følgende kriterier:

- fatal blødning
- symptomatisk blødning i et kritisk område eller organ, som intrakraniell, intraspinal, intraokulær, retroperitoneal, intraartikulær eller perikardiell, eller intramuskulær med kompartmentsyndrom. For at en blødning i et kritisk område eller organ skulle klassifiseres som en større blødningshendelse måtte den assosieres med en symptomatisk klinisk presentasjon.
- blødning som forårsaker et fall i hemoglobin på minst 20 g/l (1,24 mmol/l), eller som fører til transfusjon av minst 2 enheter fullblod eller røde blodlegemer

Tabell 7 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-MEDY som undersøkte forebygging av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). Noen blødningshendelser (større

blødningshendelser/klinisk relevante blødningshendelser, enhver blødning) var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk dabigatraneteksilat sammenlignet med de som fikk warfarin.

Tabell 7: Blødningshendelser i studien RE-MEDY som undersøkte forebygging av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

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

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

Definisjonen på større blødningshendelser fulgte anbefalingene fra the International Society on Thrombosis and Haemostasis som beskrevet for RE-COVER og RE-COVER II.

Tabell 8 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-SONATE som undersøkte forebygging av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). Forekomsten av kombinasjonen større blødninger/klinisk relevante blødninger og forekomsten av enhver blødning, var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk placebo sammenlignet med de som fikk dabigatraneteksilat.

Tabell 8: Blødningshendelser i studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

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

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

Definisjonen på større blødningshendelser fulgte anbefalingene fra the International Society on Thrombosis and Haemostasis som beskrevet for RE-COVER og RE-COVER II.

Hjerteinfarkt

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

I RE-LY studien var den årlige forekomsten av hjerteinfarkt hos pasienter som fikk dabigatraneteksilat økt sammenlignet med warfarin fra 0.64% (warfarin) til 0.82% (dabigatranetexiliat 110 mg to ganger daglig) /0.81% (dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig) (se pkt. 5.1).

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

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

I RE-SONATE-studien, som sammenlignet dabigatraneteksilat med placebo, var forekomsten av hjerteinfarkt 0,1 % hos pasienter som fikk dabigatraneteksilat og 0,2 % hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon (DVT/LE)

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Høyere doser dabigatraneteksilat enn anbefalt utsetter pasienten for økt risiko for blødning.

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

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av Pradaxa behandling. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Siden dabigatran hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene, må adekvat diurese opprettholdes. Avhengig av den kliniske situasjonen bør passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon vurderes.

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

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

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

Siden proteinbindingen er lav kan dabigatran fjernes ved dialyse. Det finnes begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske utprøvinger (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Kalibrert kvantitativ fortynt trombotest (dTT) gir et estimat av plasmakonsentrasjonen av dabigatran som kan sammenlignes med forventet dabigatran plasmakonsentrasjon. Når den kalibrerte dTT-analysen antyder en dabigatranplasmakonsentrasjon på eller under kvantifiseringsgrensen, bør det vurderes å ta en ytterligere koagulasjonsanalyse som TT, ECT eller aPTT.

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

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

Generelt kan man anta at målingene av antikoagulerende aktivitet kan reflektere dabigatran nivåer og gi en veiledning for vurdering av blødningsrisiko. Mer enn 90^{nde} persentil av dabigatrankonsentrasjon ved bunn (rett før neste dose) eller en koagulasjonsundersøkelse som aPTT målt ved bunn (for aPTT-terskelverdier, se pkt. 4.4, tabell 2) regnes som forenelig med økt blødningsrisiko.

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

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

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

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet (forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

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

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

Totalt 18113 pasienter ble randomisert med en gjennomsnittsalder på 71,5 år og en gjennomsnitt CHADS₂ skår på 2.1. Pasientpopulasjonen besto av 64 % menn, 70 % hvite og 15 % fra Asia. For pasienter randomisert til warfarin var den gjennomsnittlige tiden i terapeutisk område (TTR) (INR 2-3) 64,4 % (median TTR 67 %).

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

Tabell 9-11 viser nøkkelresultater i hele populasjonen:

Tabell 9: Analyse av første tilfelle av slag eller systemisk embolisme (primært endepunkt) i RE-LY studien

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

% refererer til årlige hendelsesrate

Tabell 10: Analyse av første tilfelle av iskemisk eller hemorragisk slag i RE-LY studien

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

% refererer til årlige hendelsesrate

Tabell 11: Analyse av total- og kardiovaskulær overlevelse i RE-LY studien.

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

% refererer til årlig hendelsesratio

Tabell 12-13 angir resultater av primære effekt og sikkerhetsendepunkter i relevante subpopulasjoner:

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

Tabell 12: Hazard Ratio og 95% CI for slag/systemisk embolisme per subgruppe

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

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

Tabell 13: Hazard Ratio og 95% CI for større blødninger per subgruppe

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

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

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

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

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

Pediatrik populasjon (forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

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

Etnisk opprinnelse (forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer)

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

Klinisk effekt og sikkerhet (DVT/LE behandling)

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

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

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

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

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

Tabell 14: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for studiene RE-COVER og RE-COVER II samlet.

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

VTE-relaterte dødsfall	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % konfidensintervall	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Dødsfall av enhver årsak	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % konfidensintervall	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Etnisk opprinnelse (DVT/LE behandling)

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

Pediatrik populasjon (DVT/LE behandling)

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pradaxa i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av DVT/LE (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

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

Klinisk effekt og sikkerhet (DVT/LE profylakse)

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

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

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

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

Tabell 15: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for RE-MEDY studien.

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

Hensikten med RE-SONATE studien var å vurdere dabigatraneteksilats overlegenhet i forhold til placebo for forebyggelse av residiverende, symptomatisk DVT og/eller LE hos pasienter som allerede hadde fullført 6 til 18 måneders behandling med VKA. Planlagt behandling var 6 måneder med dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig uten behov for monitorering.

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

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

Tabell 16: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for RE-SONATE studien.

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

Etnisk opprinnelse (DVT/LE profylakse)

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

Pediatrik populasjon (DVT/LE profylakse)

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pradaxa i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved DVT/LE profylakse (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

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

En fase II studie har undersøkt dabigatraneteksilat og warfarin hos totalt 252 pasienter som nylig har fått operert inn kunstig hjerteklaff og hos pasienter som har fått satt inn kunstig hjerteklaff for mer enn 3 måneder siden. Flere tromboemboliske hendelser (hovedsakelig slag og symptomatiske/asymptomatiske mekaniske klaffetromboser) og flere blødningstilfeller ble observert med dabigatraneteksilat enn med warfarin. Større blødninger manifesterte seg i overveiende grad som hemopericardium postoperativt, spesielt hos pasienter som startet tidlig med dabigatraneteksilatbehandling (dvs. fra dag 3) etter operasjon av kunstig hjerteklaff (se pkt. 4.3).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrasjon omdannes dabigatraneteksilat raskt og fullstendig til dabigatran som er den aktive formen i plasma. Spaltingen av dabigatraneteksilat ved esterase-katalysert hydrolyse til det aktive virkestoffet dabigatran er den dominerende metabolske reaksjonen. Den absolutte biotilgjengeligheten for dabigatran etter oral administrasjon av Pradaxa var ca. 6,5 %.

Etter oral administrasjon av Pradaxa til friske frivillige individer, karakteriseres den farmakokinetiske plasma-profilen til dabigatran av en rask økning av plasmakonsentrasjonene med C_{max} etter 0,5 til 2 timer etter administrasjon.

Absorpsjon

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

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

Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75 % etter en enkeltdose og med 37 % ved steady state sammenlignet med referanse kapselformuleringen når pelletene tas uten hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) kapselskallet. HPMC-kapslene skal derfor alltid svelges hele ved klinisk bruk for å unngå utilsiktet økning av biotilgjengeligheten av dabigatraneteksilat. Pasientene bør rådes til ikke å åpne kapslene og ta pelletene alene (f.eks. strødd over mat eller i drikke).

Distribusjon

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

C_{max} og arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven var doseproporsjonale. Plasmakonsentrasjonene av dabigatran viste et biekspontielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske eldre pasienter. Etter multiple doser ble det observert en terminal halveringstid på ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uavhengig av dose og den var forlenget ved nedsatt nyrefunksjon som angitt i tabell 17.

Biotransformasjon

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

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Tabell 17: Halveringstid av total dabigatran hos friske frivillige og pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Glomerulær filtrasjonsrate (CrCL) [ml/min]	G gjennomsnitt (gCV% range) halveringstid [timer]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50-<80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30-<50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

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

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

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

Median CrCL i RE-LY studien var 68,4 ml/min. Nesten halvparten (45,8 %) av RE-LY pasientene hadde CrCL > 50 - < 80 ml/min. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL mellom 30-50 ml/min) hadde i gjennomsnitt henholdsvis 2,29 og 1,81 ganger høyere pre- og post-dose dabigatran plasmakonsentrasjon sammenlignet med pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (CrCL ≥ 80 ml/min).

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

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

Eldre pasienter:

Spesifikke farmakokinetikk fase I studier med eldre individer viste en økning på 40 til 60 % i AUC og på mer enn 25 % i C_{max} sammenlignet med yngre individer.

Alderseffekten på dabigatraneksponering ble bekreftet i RE-LY studien med ca. 31 % høyere bunnkonsentrasjon for pasienter ≥ 75 år og ca. 22 % lavere bunnkonsentrasjon for pasienter < 65 år sammenlignet med pasienter mellom 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

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

Kroppsvekt

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

Kjønn

Kvinnelige pasienter med atrieflimmer hadde i gjennomsnitt 30 % høyere bunn og post-dose konsentrasjoner. Det kreves ingen dosejustering (se pkt. 4.2).

Etnisk opprinnelse:

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

Farmakokinetiske interaksjoner:

Prodrugget dabigatraneteksilat, men ikke dabigatran, er et substrat for effluks transportproteinet P-gp. Derfor er samtidig bruk av P-gp hemmere (amiodaron, verapamil, klaritromycin, kinidin, dronedaron, ticagrelor og ketokonazol) og indukere (rifampicin) blitt undersøkt (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

- Vinsyre
- Akasiagummi
- Hypromellose
- Dimetikon 350
- Talkum
- Hydroksypropylcellulose

Kapselskall

- Karragenan
- Kaliumklorid
- Titandioksid
- Indigokarmin (E132)
- Hypromellose

Svart trykkfarge

- Skjellakk
- Jernoksid, svart (E172)
- Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister og boks: 3 år

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker inneholdende 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 harde kapsler, en multipakning inneholdende 3 pakninger à 60 x 1 harde kapsler (180 harde kapsler) og en multipakning inneholdende 2 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (100 harde kapsler) i perforert aluminium endose blister. Dessuten, esker inneholdende 6 blisterark (60 x 1) i perforert aluminium endose hvite blister.

Polypropylen boks med skrukork inneholdende 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mars 2008

Dato for siste fornyelse: 17. januar 2013

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for en informasjonspakke for hver indikasjon rettet mot alle leger som kan forventes å forskrive/bruke Pradaxa. Hensikten med denne informasjonspakken er å øke oppmerksomheten omkring den potensielle blødningsrisikoen ved behandling med Pradaxa og å gi veiledning for hvordan man skal håndtere denne risikoen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at informasjonsmaterialets innhold og format, sammen med en kommunikasjonsplan, er godkjent av de nasjonale legemiddelmyndighetene før pakken distribueres. Informasjonspakken må være tilgjengelig for distribusjon for alle indikasjoner før lansering i medlemsstaten.

Legens informasjonspakke skal inneholde:

- Preparatomtale
- Forskrivningsveiledning
- Pasientkort

Forskrivningsveiledningen bør inneholde følgende sikkerhetsinformasjon:

- Detaljert informasjon om populasjoner med potensielt høyere blødningsrisiko
- Informasjon om legemidler som er kontraindisert eller som bør brukes med forsiktighet på grunn av økt blødningsrisiko og/eller økt dabigatraneksponering
- Kontraindikasjon for pasienter med kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling
Anbefalinger for måling av nyrefunksjon
- Anbefalinger for dosereduksjon i risikopopulasjoner
- Håndtering ved overdosering
- Bruk av koagulasjonstester og tolkning av disse
- At alle pasienter skal få et pasientkort og råd om:
 - Tegn og symptomer på blødning og når de skal søke hjelp hos helsepersonell
 - Viktigheten av å etterleve behandlingen
 - Behovet for alltid å ha med seg pasientkortet
 - Behovet for å informere helsepersonell om samtidig bruk av andre legemidler
 - Behovet for å informere helsepersonell om at de tar Pradaxa hvis de trenger kirurgi eller invasive prosedyrer
- Bruksanvisning for hvordan man tar Pradaxa

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også sørge for at det finnes et pasientkort i hver legemiddelpakning. Teksten i pasientkortet er inkludert i Vedlegg III.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE til BLISTER 75 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 75 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

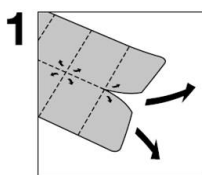
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

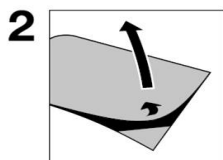
10 x1 harde kapsler
30 x1 harde kapsler
60 x1 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/001 10 x 1 kapsler
EU/1/08/442/002 30 x 1 kapsler
EU/1/08/442/003 60 x 1 kapsler
EU/1/08/442/017 60 x 1 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE til BLISTER 110 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

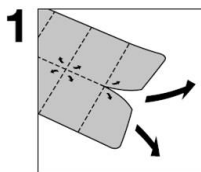
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

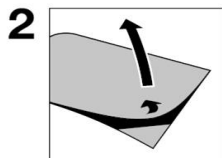
10 x 1 harde kapsler
30 x 1 harde kapsler
60 x 1 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/005 10 x 1 kapsler
EU/1/08/442/006 30 x 1 kapsler
EU/1/08/442/007 60 x 1 kapsler
EU/1/08/442/018 60 x 1 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNING 180 (3 PAKKER Å 60 HARDE KAPSLER) – UTEN BLUE BOX – 110 mg HARDE KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

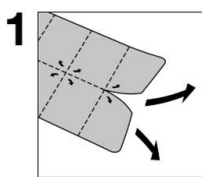
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

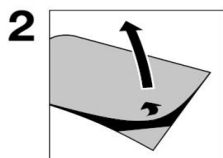
60 x 1 harde kapsler. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING 180 (3 PAKKER Å 60 HARDE KAPSLER),
PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED BLUE BOX – 110 mg HARDE KAPSLER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 180 (3 pakker å 60 x 1) harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNING 100 (2 PAKKER Å 50 HARDE KAPSLER) – UTEN BLUE BOX – 110 mg HARDE KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

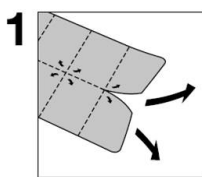
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

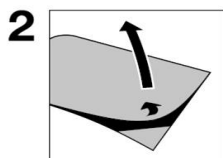
50 x 1 harde kapsler. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/015

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING 100 (2 PAKKER Å 50 HARDE KAPSLER),
PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED BLUE BOX – 110 mg HARDE KAPSLER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 100 (2 pakker à 50 x 1) harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/015

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE til BLISTER 150 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

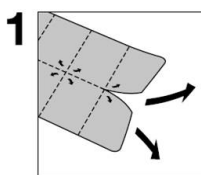
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

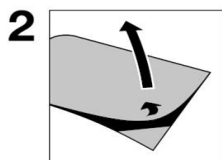
10 x 1 harde kapsler
30 x 1 harde kapsler
60 x 1 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/009 10 x 1 kapsler
EU/1/08/442/010 30 x 1 kapsler
EU/1/08/442/011 60 x 1 kapsler
EU/1/08/442/019 60 x 1 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNING 180 (3 PAKKER Å 60 HARDE KAPSLER) – UTEN BLUE BOX – 150 mg HARDE KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

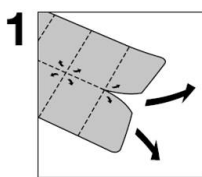
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

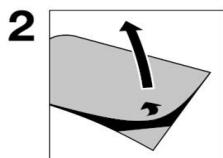
60 x 1 harde kapsler. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING 180 (3 PAKKER Å 60 HARDE KAPSLER),
PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED BLUE BOX – 150 mg HARDE KAPSLER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 180 (3 pakker å 60 x 1) harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNING 100 (2 PAKKER Å 50 HARDE KAPSLER) – UTEN BLUE BOX – 150 mg HARDE KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

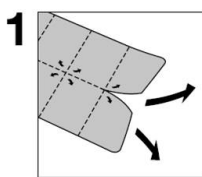
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

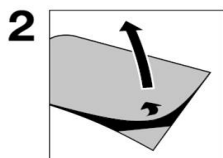
50 x 1 harde kapsler. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/016

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING 100 (2 PAKKER Å 50 HARDE KAPSLER),
PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED BLUE BOX – 150 mg HARDE KAPSLER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 100 (2 pakker à 50 x 1) harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/016

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 75 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 75 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ HVITE
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 75 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 75 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 110 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ HVITE
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 110 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 150 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ HVITE
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 150 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE OG ETIKETT til BOKS 75 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 75 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 75 mg (gjelder kun esken)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE OG ETIKETT til BOKS 110 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg (gjelder kun esken)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE OG ETIKETT til BOKS 150 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/013

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg (gjelder kun esken)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Pradaxa 75 mg harde kapsler dabigatraneteksilat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pradaxa er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa
3. Hvordan du bruker Pradaxa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pradaxa er og hva det brukes mot

Pradaxa er et legemiddel som inneholder virkestoffet dabigatraneteksilat. Det virker ved å blokkere en substans i kroppen som inngår i dannelsen av blodpropper.

Pradaxa brukes til å forebygge dannelsen av blodpropp i venene etter kne- og hofteprotese kirurgi hos voksne.

2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa

Bruk ikke Pradaxa

- hvis du er allergisk overfor dabigatraneteksilat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- dersom du har en pågående blødning
- dersom du har en sykdom i et organ i kroppen som øker risikoen for alvorlig blødning
- dersom du har økt blødningstendens. Denne kan være medfødt, av ukjent årsak eller forårsaket av andre medisiner.
- dersom du har alvorlig nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan være livstruende
- dersom du tar ketokonazol eller itrakonazol via munnen, legemidler til behandling av soppinfeksjoner
- dersom du tar ciklosporin, et legemiddel som motvirker organavstøting etter transplantasjon
- dersom du tar dronedaron, et legemiddel som motvirker uregelmessig hjerterytme
- dersom du tar legemidler for å forebygge dannelsen av blodpropp (for eksempel warfarin, rivaroxaban, apixaban eller heparin), bortsett fra hvis du bytter blodfortynnende behandling eller når du har en slange inn i en vene eller arterie og du får heparin gjennom denne slangen for å holde den åpen
- dersom du har fått operert inn en kunstig hjerteklaff

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Pradaxa. Du kan også få behov for å snakke med lege under behandling med Pradaxa, hvis du opplever symptomer eller hvis du må gjennomgå kirurgisk inngrep. Informer legen dersom du har eller har hatt noen medisinske tilstander eller sykdommer, særlig noen av de som er nevnt i listen nedenfor:

- dersom du har en leversykdom som kan forbindes med forandringer i blodprøver anbefales det å ikke bruke Pradaxa
- dersom du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfellet i følgende situasjoner:
 - dersom du nylig har hatt en blødning
 - dersom du har tatt en biopsi (vevsprøve) den siste måneden
 - dersom du har hatt en alvorlig skade (for eksempel et brudd, hodeskade eller annen skade som krever kirurgisk behandling)
 - dersom du har en betennelse i spiserøret eller magen
 - dersom du har problemer med at magesaft lekker tilbake til spiserøret
 - dersom du får legemidler som kan øke risikoen for blødning, f.eks. acetylsalisylsyre, klopidogrel, ticagrelor
 - dersom du tar betennelsesdempende legemidler, f.eks. diklofenak, ibuprofen, piroksikam
 - dersom du har en infeksjon i hjertet (bakteriell endokarditt)
 - dersom du vet at du har nedsatt nyrefunksjon, er tørst eller har forbigående redusert mørk (konsentrert) urin
 - dersom du er eldre enn 75 år
 - dersom du veier 50 kg eller mindre
- hvis du har hatt et hjerteinfarkt eller hvis du er blitt diagnostisert med tilstander som øker risiko for å utvikle et hjerteinfarkt
- hvis du skal ha en planlagt operasjon. Det vil være nødvendig å stoppe Pradaxa midlertidig på grunn av økt blødningsrisiko under og en kort periode etter en operasjon. Hvis mulig, bør Pradaxa stoppes minst 24 timer før en operasjon. Hos pasienter som har økt risiko for blødning, kan legen velge å stoppe behandlingen tidligere.
- hvis du skulle trenge en ikke planlagt operasjon. Hvis mulig, bør en operasjon utsettes til minst 12 timer etter siste dose. Dersom operasjonen ikke kan utsettes, kan det være økt blødningsrisiko. Legen vil vurdere denne økte blødningsrisikoen i forhold til hvor mye operasjonen haster.
- dersom du har en tynn slange (kateter) i ryggen:
En tynn slange (kateter) kan bli satt inn i ryggen din, f. eks. for å gi bedøvelse (anestesi) eller smertelindring under og etter operasjonen. Hvis du får Pradaxa etter at kateteret er fjernet, vil legen undersøke deg regelmessig.
- hvis du faller eller skader deg selv under behandling, spesielt hvis du slår deg i hodet, kan du være utsatt for økt blødningsrisiko og du må derfor søke legehjelp for å få utført en medisinsk undersøkelse.

Barn og ungdom

Pradaxa bør ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Pradaxa

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. For eksempel:

- legemidler som reduserer blodleveringen (f. eks. warfarin, fenprokumon, heparin, klopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroksaban)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler
- johannesurt, et plantelegemiddel mot depresjon
- antidepressive medisiner som kalles serotoninreopptakshemmere eller serotonin noradrenalinreopptakshemmere
- rifampicin eller klaritromycin, to antibiotika
- legemidler til behandling av unormal hjerterytme (f. eks. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).
Hvis du tar legemidler som inneholder amiodaron, kinidin eller verapamil, skal du behandles med en lavere dose Pradaxa på 150 mg, tatt en gang daglig som 2 kapsler à 75 mg, fordi du kan ha økt blødningsrisiko. Pradaxa og disse legemidlene skal tas på samme tidspunkt.
Hvis du tar legemidler som inneholder verapamil og nyrefunksjonen din er redusert til under halvparten av det normale, skal du behandles med en lavere dose Pradaxa på 75 mg fordi du kan ha økt blødningsrisiko.
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f. eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol) med mindre de kun påføres huden
- legemidler som motvirker organavstøting etter transplantasjon (f.eks. takrolimus, ciklosporin)
- antivirale legemidler mot AIDS (f.eks. ritonavir)
- legemidler til behandling av epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin)

Graviditet og amming

Det er ikke kjent hvilke effekter Pradaxa kan ha på svangerskapet og det ufødte barnet. Du bør ikke ta Pradaxa hvis du er gravid, hvis ikke legen din sier at det er trygt for deg. Hvis du er kvinne i fruktbar alder, bør du unngå å bli gravid under behandling med Pradaxa.

Du bør ikke amme mens du tar Pradaxa.

Kjøring og bruk av maskiner

Pradaxa har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Pradaxa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 220 mg én gang daglig (tatt som 2 kapsler Pradaxa 110 mg).

Hvis nyrefunksjonen din er redusert til under halvparten av det normale eller hvis du er over 75 år, er anbefalt dose 150 mg én gang daglig (tatt som 2 kapsler Pradaxa 75 mg).

Hvis du tar legemidler som inneholder amiodaron, kinidin eller verapamil, er anbefalt dose 150 mg én gang daglig (tatt som 2 kapsler Pradaxa 75 mg).

Hvis du tar legemidler som inneholder verapamil og nyrefunksjonen din er redusert til under halvparten av det normale, bør du behandles med en lavere dose Pradaxa på 75 mg fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

Etter kneprotesekirurgi

Du bør starte behandling med Pradaxa innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta en enkelt kapsel. Deretter tas 2 kapsler én gang daglig i totalt 10 dager.

Etter hofteprotesekirurgi

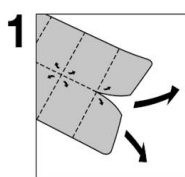
Du bør starte behandling med Pradaxa innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta en enkelt kapsel. Deretter tas 2 kapsler én gang daglig i totalt 28 - 35 dager.

For begge typer kirurgi bør behandlingen ikke startes hvis det forekommer blødning fra operasjonsstedet. Hvis behandlingen ikke kan starte før dagen etter inngrepet, bør den startes med 2 kapsler én gang daglig.

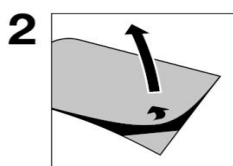
Pradaxa kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å sikre levering til magen. Kapselen må ikke knuses, tygges, eller innholdet tømmes ut da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Følg veiledningen nedenfor når du tar Pradaxa kapsler ut av blisterpakningen

Følgende illustrasjoner viser hvordan du tar Pradaxa kapsler ut av blisteren



Riv en enkelt blister av blisterarket langs den perforerte linjen.



Trekk av aluminiumsfolien og ta ut kapselen.

- Ikke trykk kapslene ut gjennom folien.
- Ikke trekk av folien før du trenger en kapsel.

Følg veiledningen nedenfor når du tar Pradaxa kapsler ut av boksen

- Trykk ned og vri om for å åpne lokket.
- Ta ut kapselen, sett lokket på boksen igjen med en gang, og hold boksen tett lukket.

Bytte av koagulasjonshemmende behandling

- *Bytte fra behandling med Pradaxa til koagulasjonshemmende behandling gitt ved injeksjon:*

Behandling med injiserbare koagulasjonshemmende legemidler (for eksempel heparin) må ikke startes før 24 timer etter siste dose Pradaxa.

- *Bytte fra koagulasjonshemmende behandling gitt ved injeksjon til behandling med Pradaxa:*

Start med Pradaxa 0-2 timer før du skulle hatt neste injeksjon.

Dersom du tar for mye av Pradaxa

Dersom du tar mer Pradaxa enn anbefalt, vil du ha økt blødningsrisiko. Legen kan ta en blodprøve for å vurdere blødningsrisikoen.

Informér legen umiddelbart hvis du har tatt mer enn foreskrevet dose Pradaxa. Hvis blødning skulle forekomme kan det bli nødvendig med kirurgisk inngrep eller blodoverføring.

Dersom du har glemt å ta Pradaxa

Fortsett med å ta de resterende daglige dosene som foreskrevet fra neste dag. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Pradaxa

Bruk Pradaxa nøyaktig slik legen har foreskrevet. Du må ikke avbryte behandling med Pradaxa uten først å rådføre deg med legen. Å avbryte behandlingen med Pradaxa kan øke risikoen for blodpropp etter kne- eller hofteprotesekirurgi.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pradaxa påvirker blodleveringen. Derfor har de fleste bivirkningene sammenheng med symptomer som blåmerker og blødninger. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og utgjør de mest alvorlige bivirkningene som, uavhengig av lokalisasjon, kan være invalidiserende, livstruende eller dødelige. I enkelte tilfeller er disse blødningene ikke opplagte.

Informér legen umiddelbart hvis du opplever en blødning som ikke stopper av seg selv eller tegn på kraftig blødning (uvanlig svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse). Legen kan velge å holde deg under nøye observasjon eller endre behandlingen din.

Informér legen umiddelbart hvis du opplever en alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet.

Bivirkningene er angitt nedenfor i grupper etter hvor sannsynlig det er at de kan forekomme.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- redusert mengde hemoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemene)
- unormale leverfunksjonstester

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- blødninger kan forekomme fra nesen, i mage eller tarm, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig), fra hemorroider, i endetarmen, under huden, i et ledd, fra eller etter en skade, eller etter en operasjon
- dannelse av blåmerker eller blåmerke etter en operasjon
- blod påvist i avføringen ved en laboratorietest
- redusert antall røde blodlegemer i blodet
- redusert andel røde blodlegemer i blodet
- allergisk reaksjon
- oppkast
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- kvalme
- utsondring av væske fra innsnitt gjort i forbindelse med et kirurgisk inngrep
- sårsekresjon (utsondring av væske fra et kirurgisk innsnitt)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødning
- blødninger kan forekomme i hjernen, fra et kirurgisk innsnitt, fra et injeksjonsted eller fra innstikkstedet for et venekateter
- blodfarget utsondring fra innstikkstedet for et venekateter
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- fall i antall blodplater i blodet
- fall i antall røde blodlegemer etter en operasjon

- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- utslett i form av mørkerød kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm (inkludert sår i spiserøret)
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- buk- eller magesmerte
- dårlig fordøyelse
- vanskelig å svelge
- væske fra et sår
- væske fra operasjonssår

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterarket eller boksen etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

- Bliester: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Legg ikke kapslene i pilleesker eller doseringsesker, med mindre kapslene kan oppbevares i originalpakningen.
- Boks: Legemidlet må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet. Hold boksen tett lukket. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Legg ikke kapslene i pilleesker eller doseringsesker.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pradaxa

- Virkestoff er dabigatran som gis i form av 75 mg dabigatraneteksilat (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er vinsyre, akasiagummi, hypromellose, dimetikon 350, talkum og hydroksypropylcellulose.
- Kapselskallet inneholder karragenan, kaliumklorid, titandioksid og hypromellose.
- Den svarte trykkfargen inneholder skjellakk, svart jernoksid og kaliumhydroksid.

Hvordan Pradaxa ser ut og innholdet i pakningen

Pradaxa 75 mg er harde kapsler med en ugjennomsiktig hvit topp og en ugjennomsiktig hvit bunn. Kapselen er merket med Boehringer Ingelheim firmasymbol på toppen og med "R75" på bunnen av kapselen.

Pradaxa finnes i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 kapsler i perforerte aluminium en-dose blister. Dessuten finnes Pradaxa i pakninger som inneholder 60 x 1 kapsler i perforerte aluminium en-dose hvite blister.

Pradaxa 75 mg harde kapsler finnes også i polypropylen (plast) bokser som inneholder 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

og

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Pradaxa 110 mg harde kapsler dabigatraneteksilat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pradaxa er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa
3. Hvordan du bruker Pradaxa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pradaxa er og hva det brukes mot

Pradaxa er et legemiddel som inneholder virkestoffet dabigatraneteksilat. Det virker ved å blokkere en substans i kroppen som inngår i dannelsen av blodpropper.

Pradaxa brukes til å forebygge dannelsen av blodpropp i venene etter kne- og hofteprotese kirurgi hos voksne.

Pradaxa er et legemiddel som brukes for å redusere risikoen for at en blodåre i hjernen eller andre steder i kroppen skal gå tett på grunn av blodproppdannelse hos voksne pasienter med unormal hjerterytme (atrieflimmer) og andre risikofaktorer. Pradaxa er et blodfortynnende legemiddel som reduserer risikoen for dannelse av blodpropp.

Pradaxa er et legemiddel som brukes til å behandle blodpropper i venene i bena og lungene og til å forebygge at blodpropper danner seg på nytt i venene i bena og lungene.

2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa

Bruk ikke Pradaxa

- hvis du er allergisk overfor dabigatraneteksilat, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- dersom du har en pågående blødning
- dersom du har en sykdom i et organ i kroppen som øker risikoen for alvorlig blødning
- dersom du har økt blødningstendens. Denne kan være medfødt, av ukjent årsak eller forårsaket av andre medisiner.
- dersom du har alvorlig nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan være livstruende
- dersom du tar ketokonazol eller itrakonazol via munnen, legemidler til behandling av soppinfeksjoner
- dersom du tar ciklosporin, et legemiddel som motvirker organavstøting etter transplantasjon
- dersom du tar dronedaron, et legemiddel som motvirker uregelmessig hjerterytme

- dersom du tar legemidler for å forebygge dannelsen av blodpropp (for eksempel warfarin, rivaroxaban, apixaban eller heparin), bortsett fra hvis du bytter blodfortynnende behandling eller når du har en slange inn i en vene eller arterie og du får heparin gjennom denne slangen for å holde den åpen
- dersom du har fått operert inn en kunstig hjerteklaff

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Pradaxa. Du kan også få behov for å snakke med lege under behandling med Pradaxa, hvis du opplever symptomer eller hvis du må gjennomgå kirurgisk inngrep. Informer legen dersom du har eller har hatt noen medisinske tilstander eller sykdommer, særlig noen av de som er nevnt i listen nedenfor:

- dersom du har en leversykdom som kan forbindes med forandringer i blodprøver anbefales det å ikke bruke Pradaxa
- dersom du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfellet i følgende situasjoner:
 - dersom du nylig har hatt en blødning
 - dersom du har tatt en biopsi (vevsprøve) den siste måneden
 - dersom du har hatt en alvorlig skade (for eksempel et brudd, hodeskade eller annen skade som krever kirurgisk behandling)
 - dersom du har en betennelse i spiserøret eller magen
 - dersom du har problemer med at magesaft lekker tilbake til spiserøret
 - dersom du får legemidler som kan øke risikoen for blødning, f.eks. acetylsalisylsyre, klopido­grel, ticagrelor
 - dersom du tar betennelsesdempende legemidler, f.eks. diklofenak, ibuprofen, piroksikam
 - dersom du har en infeksjon i hjertet (bakteriell endokarditt)
 - dersom du vet at du har nedsatt nyrefunksjon, er tørst eller har forbigående redusert mørk (konsentrert) urin
 - dersom du er eldre enn 75 år
 - dersom du veier 50 kg eller mindre
- hvis du har hatt et hjerteinfarkt eller hvis du er blitt diagnostisert med tilstander som øker risiko for å utvikle et hjerteinfarkt
- hvis du skal ha en planlagt operasjon. Det vil være nødvendig å stoppe Pradaxa midlertidig på grunn av økt blødningsrisiko under og en kort periode etter en operasjon. Hvis mulig, bør Pradaxa stoppes minst 24 timer før en operasjon. Hos pasienter som har økt risiko for blødning, kan legen velge å stoppe behandlingen tidligere.
- hvis du skulle trenge en ikke planlagt operasjon. Hvis mulig, bør en operasjon utsettes til minst 12 timer etter siste dose. Dersom operasjonen ikke kan utsettes, kan det være økt blødningsrisiko. Legen vil vurdere denne økte blødningsrisikoen i forhold til hvor mye operasjonen haster.
- dersom du har en tynn slange (kateter) i ryggen:
En tynn slange (kateter) kan bli satt inn i ryggen din, f. eks. for å gi bedøvelse (anestesi) eller smertelindring under og etter operasjonen. Hvis du får Pradaxa etter at kateteret er fjernet, vil legen undersøke deg regelmessig.
- hvis du faller eller skader deg selv under behandling, spesielt hvis du slår deg i hodet, kan du være utsatt for økt blødningsrisiko og du må derfor søke legehjelp for å få utført en medisinsk undersøkelse.

Barn og ungdom

Pradaxa bør ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Pradaxa

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. For eksempel:

- legemidler som reduserer blodlevringen (f. eks. warfarin, fenprokumon, heparin, klopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroksaban)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler
- johannesurt, et plantelegemiddel mot depresjon
- antidepressive medisiner som kalles serotoninreopptakshemmere eller serotonin noradrenalinreopptakshemmere
- rifampicin eller klaritromycin, to antibiotika
- legemidler til behandling av unormal hjerterytme (f. eks. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil)

Forebygging av blodproppdannelse etter kne- eller hofteprotesekirurgi

Hvis du tar legemidler som inneholder amiodaron, kinidin eller verapamil, skal du behandles med en lavere dose Pradaxa på 150 mg tatt én gang daglig som 2 kapsler à 75 mg, fordi du kan ha økt blødningsrisiko. Pradaxa og disse legemidlene skal tas på samme tidspunkt.

Hvis du tar legemidler som inneholder verapamil og nyrefunksjonen din er redusert til under halvparten av det normale, skal du behandles med en lavere dose Pradaxa på 75 mg fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

Forebygging av blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen som følge av unormal hjerterytme og behandling av blodpropper i venene i beina og lungene inkludert forebygging av nye blodpropper i venene i beina og lungene

Hvis du tar legemidler som inneholder verapamil, skal du behandles med en lavere dose Pradaxa på 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig, fordi du kan ha økt blødningsrisiko. Pradaxa og legemidler som inneholder verapamil skal tas på samme tidspunkt.

- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f. eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol) med mindre de kun påføres huden
- legemidler som motvirker organavstøting etter transplantasjon (f.eks. takrolimus, ciklosporin)
- antivirale legemidler mot AIDS (f.eks. ritonavir)
- legemidler til behandling av epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin)

Graviditet og amming

Det er ikke kjent hvilke effekter Pradaxa kan ha på svangerskapet og det ufødte barnet. Du bør ikke ta Pradaxa hvis du er gravid, hvis ikke legen din sier at det er trygt for deg. Hvis du er kvinne i fruktbar alder, bør du unngå å bli gravid under behandling med Pradaxa.

Du bør ikke amme mens du tar Pradaxa.

Kjøring og bruk av maskiner

Pradaxa har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Pradaxa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen hvis du er usikker.

Bruk Pradaxa som anbefalt for følgende tilstander:

Forebyggelse av blodproppdannelse etter kne- eller hofteprotesekirurgi

Den anbefalte dosen er 220 mg én gang daglig (tatt som 2 kapsler Pradaxa 110 mg).

Hvis nyrefunksjonen din er redusert til under halvparten av det normale eller hvis du er over 75 år, er anbefalt dose 150 mg én gang daglig (tatt som 2 kapsler Pradaxa 75 mg).

Hvis du tar legemidler som inneholder amiodaron, kinidin eller verapamil, er anbefalt dose 150 mg én gang daglig (tatt som 2 kapsler Pradaxa 75 mg).

Hvis du tar legemidler som inneholder verapamil og nyrefunksjonen din er redusert til under halvparten av det normale, bør du behandles med en lavere dose Pradaxa på 75 mg fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

Etter kneprotesekirurgi

Du bør starte behandling med Pradaxa innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta en enkelt kapsel. Deretter tas 2 kapsler én gang daglig i totalt 10 dager.

Etter hofteprotesekirurgi

Du bør starte behandling med Pradaxa innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta én enkelt kapsel. Deretter tas 2 kapsler én gang daglig i totalt 28 - 35 dager.

For begge typer kirurgi bør behandlingen ikke startes hvis det forekommer blødning fra operasjonsstedet. Hvis behandlingen ikke kan starte før dagen etter inngrepet, bør den startes med 2 kapsler én gang daglig.

Forebyggelse av blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen som følge av unormal hjerterytme og behandling av blodpropper i venene i bena og lungene inkludert forebyggelse av nye blodpropper i venene i bena og lungene

Anbefalt dose er 300 mg tatt som én 150 mg kapsel to ganger daglig.

Hvis du er 80 år eller eldre er anbefalt dose 220 mg Pradaxa tatt som én 110 mg kapsel to ganger daglig.

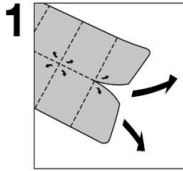
Hvis du tar legemidler som inneholder verapamil, skal du behandles med en lavere dose Pradaxa på 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig, fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

Hvis du har en mulig høyere risiko for blødning, kan legen din velge å foreskrive en dose på 220 mg Pradaxa tatt som én 110 mg kapsel to ganger daglig.

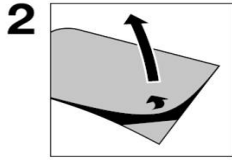
Pradaxa kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å sikre levering til magen. Kapselen må ikke knuses, tygges, eller innholdet tømmes ut da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Følg veiledningen nedenfor når du tar Pradaxa kapsler ut av blisterpakningen

Følgende illustrasjoner viser hvordan du tar Pradaxa kapsler ut av blisteren



Riv en enkelt blister av blisterarket langs den perforerte linjen.



Trekk av aluminiumsfolien og ta ut kapselen.

- Ikke trykk kapslene ut gjennom folien.
- Ikke trekk av folien før du trenger en kapsel.

Følg veiledningen nedenfor når du tar Pradaxa kapsler ut av boksen

- Trykk ned og vri om for å åpne lokket.
- Ta ut kapselen, sett lokket på boksen igjen med en gang, og hold boksen tett lukket.

Bytte av koagulasjonshemmende behandling

- *Bytte fra behandling med Pradaxa til koagulasjonshemmende behandling gitt ved injeksjon:*

Forebyggelse av blodproppdannelse etter kne- eller hofteprotesekirurgi

Behandling med injiserbare koagulasjonshemmende legemidler (for eksempel heparin) må ikke startes før 24 timer etter siste dose Pradaxa.

Forebyggelse av blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen som følge av unormal hjerterytme og behandling av blodpropper i venene i bena og lungene inkludert forebyggelse av nye blodpropper i venene i bena og lungene

Behandling med injiserbare koagulasjonshemmende legemidler (for eksempel heparin) må ikke startes før 12 timer etter siste dose Pradaxa.

- *Bytte fra koagulasjonshemmende behandling gitt ved injeksjon til behandling med Pradaxa:*

Start med Pradaxa 0-2 timer før du skulle hatt neste injeksjon.

Forebyggelse av blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen som følge av unormal hjerterytme og behandling av blodpropper i venene i bena og lungene inkludert forebyggelse av nye blodpropper i venene i bena og lungene

- *Bytte fra Pradaxa til blodfortynnende legemidler som inneholder vitamin K-antagonister (f.eks. fenprokumon):*

Legen vil ta blodprøver og fortelle deg når du skal starte behandlingen med vitamin K-antagonist.

- *Bytte fra blodfortynnende legemidler som inneholder vitamin K-antagonister (f.eks. fenprokumon) til Pradaxa:*

Slutt å ta legemidlet som inneholder en vitamin K-antagonist. Legen vil ta blodprøver og fortelle deg når du skal starte behandlingen med Pradaxa.

Dersom du tar for mye av Pradaxa

Dersom du tar mer Pradaxa enn anbefalt, vil du ha økt blødningsrisiko. Legen kan ta en blodprøve for å vurdere blødningsrisikoen.

Informér legen umiddelbart hvis du har tatt mer enn foreskrevet dose Pradaxa. Hvis blødning skulle forekomme kan det bli nødvendig med kirurgisk inngrep eller blodoverføring.

Dersom du har glemt å ta Pradaxa

Forebyggelse av blodproppdannelse etter kne- eller hofteprotesekirurgi

Fortsett med å ta de resterende daglige dosene som foreskrevet fra neste dag. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Forebyggelse av blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen som følge av unormal hjerterytme og behandling av blodpropper i venene i bena og lungene inkludert forebyggelse av nye blodpropper i venene i bena og lungene

En glemt dose kan fortsatt tas inntil 6 timer før neste foreskrevne dose. Hvis det gjenstår mindre enn 6 timer til neste foreskrevne dose, bør en glemt dose utelates. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Pradaxa

Bruk Pradaxa nøyaktig slik legen har foreskrevet. Du må ikke avbryte behandling med Pradaxa uten først å rådføre deg med legen. Å avbryte behandlingen med Pradaxa kan øke risikoen for blodpropp etter kne- eller hofteprotesekirurgi eller øke risikoen for blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen hos pasienter med unormal hjerterytme.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pradaxa påvirker blodleveringen. Derfor har de fleste bivirkningene sammenheng med symptomer som blåmerker og blødninger. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og utgjør de mest alvorlige bivirkningene som, uavhengig av lokalisasjon, kan være invalidiserende, livstruende eller dødelige. I enkelte tilfeller er disse blødningene ikke opplagte.

Informér legen umiddelbart hvis du opplever en blødning som ikke stopper av seg selv eller tegn på kraftig blødning (uvanlig svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse). Legen kan velge å holde deg under nøye observasjon eller endre behandlingen din.

Informér legen umiddelbart hvis du opplever en alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet.

Bivirkningene er angitt nedenfor i grupper etter hvor sannsynlig det er at de kan forekomme.

Forebyggelse av blodproppdannelse etter kne- eller hofteprotesekirurgi

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- fall i mengde hemoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemene)
- unormale leverfunksjonstester

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- blødninger kan forekomme fra nesen, i mage eller tarm, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig), fra hemorroider, i endetarmen, under huden, i et ledd, fra eller etter en skade, eller etter en operasjon
- dannelse av blåmerker eller blåmerke etter en operasjon
- blod påvist i avføringen ved en laboratorietest
- redusert antall røde blodlegemer i blodet
- redusert andel røde blodlegemer i blodet

- allergisk reaksjon
- oppkast
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- kvalme
- utsondring av væske fra innsnitt gjort i forbindelse med et kirurgisk inngrep
- sårsekresjon (utsondring av væske fra et kirurgisk innsnitt)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødning
- blødning kan forekomme i hjernen, fra et kirurgisk innsnitt, fra et injeksjonsted eller fra innstikkstedet for et venekateter
- blodfarget utsondring fra innstikkstedet for et venekateter
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- fall i antall blodplater i blodet
- fall i antall røde blodlegemer etter en operasjon
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- utslett i form av mørkerød kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm (inkludert sår i spiserøret)
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- buk- eller magesmerte
- dårlig fordøyelse
- vanskelig å svelge
- væske fra et sår
- væske fra operasjonssår

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker

Forebyggelse av blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen som følge av unormal hjerterytme

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- blødninger kan forekomme fra nesen, i mage eller tarm, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig) eller under huden
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- buk- eller magesmerte
- dårlig fordøyelse
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- kvalme

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- blødning
- blødninger kan forekomme fra hemorroider, i endetarmen eller i hjernen
- dannelse av blåmerker
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- fall i antall blodplater i blodet
- fall i mengde hemoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemene)
- allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm (inkludert sår i spiserøret)
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- oppkast

- vanskelig å svelge
- unormale leverfunksjonstester

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødninger kan forekomme, i et ledd, fra et kirurgisk innsnitt, etter en skade eller fra et injeksjonsted eller fra innstikkstedet for et venekateter
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- utslett i form av mørkerød kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- redusert andel røde blodlegemer i blodet
- økte leverenzzymer
- gulfarging av huden eller øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker

I en klinisk studie ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteanfall med Pradaxa enn med warfarin, men samlet var forekomsten lav.

Behandling av blodpropper i venene i bena og lungene inkludert forebygging av nye blodpropper i venene i bena og lungene

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- blødninger kan forekomme fra nesen, i mage eller tarm, i endetarmen, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig) eller under huden
- dårlig fordøyelse

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- blødning
- blødninger kan forekomme i et ledd eller etter en skade
- blødning kan forekomme fra hemorroider
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- dannelse av blåmerker
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- kvalme
- oppkast
- buk- eller magesmerte
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- unormale leverfunksjonstester
- økte leverenzzymer

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødninger kan forekomme, fra et kirurgisk innsnitt, eller fra et injeksjonsted eller fra innstikkstedet for et venekateter eller i hjernen
- fall i antall blodplater i blodet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- utslett i form av mørkerød, kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- vanskelig å svelge
- redusert andel røde blodlegemer i blodet

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker
- fall i mengde hemoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemene)
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- gulfarging av huden eller øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

I det kliniske studieprogrammet ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteanfall med Pradaxa enn med warfarin, men samlet var forekomsten lav. Det ble ikke sett noen ubalanse i antall tilfeller av hjerteanfall hos pasienter behandlet med dabigatran sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterarket eller boksen etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

- Bliester: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Legg ikke kapslene i pilleesker eller doseringsesker, med mindre kapslene kan oppbevares i originalpakningen.
- Boks: Legemidlet må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet. Hold boksen tett lukket. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Legg ikke kapslene i pilleesker eller doseringsesker.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pradaxa

- Virkestoff er dabigatran som gis i form av 110 mg dabigatraneteksilat (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er vinsyre, akasiagummi, hypromellose, dimetikon 350, talkum og hydroksypropylcellulose.
- Kapselskallet inneholder karragenan, kaliumklorid, titandioksid, indigokarmin og hypromellose.
- Den svarte trykkfargen inneholder skjellakk, svart jernoksid og kaliumhydroksid.

Hvordan Pradaxa ser ut og innholdet i pakningen

Pradaxa 110 mg er harde kapsler med en ugjennomsiktig lys blå topp og en ugjennomsiktig lys blå bunn. Kapselen er merket med Boehringer Ingelheim firmasymbol på toppen og med "R110" på bunnen av kapselen.

Pradaxa finnes i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 harde kapsler, en multipakning på 3 pakninger à 60 x 1 harde kapsler (180 harde kapsler) eller en multipakning på 2 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (100 harde kapsler) i perforerte aluminium en-dose blister. Dessuten finnes Pradaxa i pakninger som inneholder 60 x 1 kapsler i perforerte aluminium en-dose hvite blister.

Pradaxa 110 mg harde kapsler finnes også i polypropylen (plast) bokser som inneholder 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

og

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Pradaxa 150 mg harde kapsler dabigatraneteksilat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pradaxa er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa
3. Hvordan du bruker Pradaxa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pradaxa er og hva det brukes mot

Pradaxa er et legemiddel som inneholder virkestoffet dabigatraneteksilat. Det virker ved å blokkere en substans i kroppen som inngår i dannelsen av blodpropper.

Pradaxa er et legemiddel som brukes for å redusere risikoen for at en blodåre i hjernen eller andre steder i kroppen skal gå tett på grunn av blodproppdannelse hos voksne pasienter med unormal hjerterytme (atrieflimmer) og andre risikofaktorer. Pradaxa er et blodfortynnende legemiddel som reduserer risikoen for dannelse av blodpropp.

Pradaxa er et legemiddel som brukes til å behandle blodpropper i venene i bena og lungene og til å forebygge at blodpropper danner seg på nytt i venene i bena og lungene.

2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa

Bruk ikke Pradaxa

- hvis du er allergisk overfor dabigatraneteksilat, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- dersom du har en pågående blødning
- dersom du har en sykdom i et organ i kroppen som øker risikoen for alvorlig blødning
- dersom du har økt blødningstendens. Denne kan være medfødt, av ukjent årsak eller forårsaket av andre medisiner.
- dersom du har alvorlig nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan være livstruende
- dersom du tar ketokonazol eller itrakonazol via munnen, legemidler til behandling av soppinfeksjoner
- dersom du tar ciklosporin, et legemiddel som motvirker organavstøting etter transplantasjon
- dersom du tar dronedaron, et legemiddel som motvirker uregelmessig hjerterytme
- dersom du tar legemidler for å forebygge dannelsen av blodpropp (for eksempel warfarin, rivaroxaban, apixaban eller heparin), bortsett fra hvis du bytter blodfortynnende behandling

eller når du har en slange inn i en vene eller arterie og du får heparin gjennom denne slangen for å holde den åpen

- dersom du har fått operert inn en kunstig hjerteklaff

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Pradaxa. Du kan også få behov for å snakke med lege under behandling med Pradaxa, hvis du opplever symptomer eller hvis du må gjennomgå kirurgisk inngrep. Informer legen dersom du har eller har hatt noen medisinske tilstander eller sykdommer, særlig noen av de som er nevnt i listen nedenfor:

- dersom du har en leversykdom som kan forbindes med forandringer i blodprøver anbefales det å ikke bruke Pradaxa
- dersom du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfellet i følgende situasjoner:
 - dersom du nylig har hatt en blødning
 - dersom du har tatt en biopsi (vevsprøve) den siste måneden
 - dersom du har hatt en alvorlig skade (for eksempel et brudd, hodeskade eller annen skade som krever kirurgisk behandling)
 - dersom du har en betennelse i spiserøret eller magen
 - dersom du har problemer med at magesaft lekker tilbake til spiserøret
 - dersom du får legemidler som kan øke risikoen for blødning, f.eks. acetylsalisylsyre, klopidogrel, ticagrelor
 - dersom du tar betennelsesdempende legemidler, f.eks. diklofenak, ibuprofen, piroksikam
 - dersom du har en infeksjon i hjertet (bakteriell endokarditt)
 - dersom du vet at du har nedsatt nyrefunksjon, er tørst eller har forbigående redusert mørk (konsentrert) urin
 - dersom du er eldre enn 75 år
 - dersom du veier 50 kg eller mindre
- hvis du har hatt et hjerteinfarkt eller hvis du er blitt diagnostisert med tilstander som øker risiko for å utvikle et hjerteinfarkt
- hvis du skal ha en planlagt operasjon. Det vil være nødvendig å stoppe Pradaxa midlertidig på grunn av økt blødningsrisiko under og en kort periode etter en operasjon. Hvis mulig, bør Pradaxa stoppes minst 24 timer før en operasjon. Hos pasienter som har økt risiko for blødning, kan legen velge å stoppe behandlingen tidligere.
- hvis du skulle trenge en ikke planlagt operasjon. Hvis mulig, bør en operasjon utsettes til minst 12 timer etter siste dose. Dersom operasjonen ikke kan utsettes, kan det være økt blødningsrisiko. Legen vil vurdere denne økte blødningsrisikoen i forhold til hvor mye operasjonen haster.
- dersom du har en tynn slange (kateter) i ryggen:
En tynn slange (kateter) kan bli satt inn i ryggen din, f. eks. for å gi bedøvelse (anestesi) eller smertelindring under og etter operasjonen. Hvis du får Pradaxa etter at kateteret er fjernet, vil legen undersøke deg regelmessig.
- hvis du faller eller skader deg selv under behandling, spesielt hvis du slår deg i hodet, kan du være utsatt for økt blødningsrisiko og du må derfor søke legehjelp for å få utført en medisinsk undersøkelse.

Barn og ungdom

Pradaxa bør ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Pradaxa

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. For eksempel:

- legemidler som reduserer blodlevringen (f. eks. warfarin, fenprokumon, heparin, klopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroksaban)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler
- johannesurt, et plantelegemiddel mot depresjon
- antidepressive medisiner som kalles serotoninreopptakshemmere eller serotonin noradrenalinreopptakshemmere
- rifampicin eller klaritromycin, to antibiotika
- legemidler til behandling av unormal hjerterytme (f. eks. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil)
Hvis du tar legemidler som inneholder verapamil, skal du behandles med en lavere dose Pradaxa på 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig, fordi du kan ha økt blødningsrisiko. Pradaxa og legemidler som inneholder verapamil skal tas på samme tidspunkt.
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f. eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol) med mindre de kun påføres huden
- legemidler som motvirker organavstøting etter transplantasjon (f.eks. takrolimus, ciklosporin)
- antivirale legemidler mot AIDS (f.eks. ritonavir)
- legemidler til behandling av epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin)

Graviditet og amming

Det er ikke kjent hvilke effekter Pradaxa kan ha på svangerskapet og det ufødte barnet. Du bør ikke ta Pradaxa hvis du er gravid, hvis ikke legen din sier at det er trygt for deg. Hvis du er kvinne i fruktbar alder, bør du unngå å bli gravid under behandling med Pradaxa.

Du bør ikke amme mens du tar Pradaxa.

Kjøring og bruk av maskiner

Pradaxa har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre bil eller og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Pradaxa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen hvis du er usikker.

Anbefalt dose er 300 mg tatt som én 150 mg kapsel to ganger daglig.

Hvis du er 80 år eller eldre er anbefalt dose 220 mg Pradaxa tatt som én 110 mg kapsel to ganger daglig.

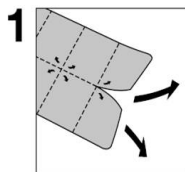
Hvis du tar legemidler som inneholder verapamil, skal du behandles med en lavere dose Pradaxa på 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig, fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

Hvis du har en mulig høyere risiko for blødning, kan legen din velge å foreskrive en dose på 220 mg Pradaxa tatt som én 110 mg kapsel to ganger daglig.

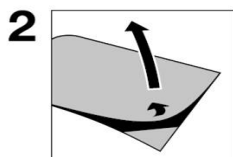
Pradaxa kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å sikre levering til magen. Kapselen må ikke knuses, tygges, eller innholdet tømmes ut da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Følg veiledningen nedenfor når du tar Pradaxa kapsler ut av blisterpakningen

Følgende illustrasjoner viser hvordan du tar Pradaxa kapsler ut av blisteren



Riv en enkelt blister av blisterarket langs den perforerte linjen.



Trekk av aluminiumsfolien og ta ut kapselen.

- Ikke trykk kapslene ut gjennom folien.
- Ikke trekk av folien før du trenger en kapsel.

Følg veiledningen nedenfor når du tar Pradaxa kapsler ut av boksen

- Trykk ned og vri om for å åpne lokket.
- Ta ut kapselen, sett lokket på boksen igjen med en gang, og hold boksen tett lukket.

Bytte av koagulasjonshemmende behandling

- *Bytte fra behandling med Pradaxa til koagulasjonshemmende behandling gitt ved injeksjon:*

Behandling med injiserbare koagulasjonshemmende legemidler (for eksempel heparin) må ikke startes før 12 timer etter siste dose Pradaxa.

- *Bytte fra koagulasjonshemmende behandling gitt ved injeksjon til behandling med Pradaxa:*

Start med Pradaxa 0-2 timer før du skulle hatt neste injeksjon.

- *Bytte fra Pradaxa til blodfortynnende legemidler som inneholder vitamin K-antagonister (f.eks. fenprokumon):*

Legen vil ta blodprøver og fortelle deg når du skal starte behandlingen med vitamin K-antagonist.

- *Bytte fra blodfortynnende legemidler som inneholder vitamin K-antagonister (f.eks. fenprokumon) til Pradaxa:*

Slutt å ta legemidlet som inneholder en vitamin K-antagonist. Legen vil ta blodprøver og fortelle deg når du skal starte behandlingen med Pradaxa.

Dersom du tar for mye av Pradaxa

Dersom du tar mer Pradaxa enn anbefalt, vil du ha økt blødningsrisiko. Legen kan ta en blodprøve for å vurdere blødningsrisikoen.

Informér legen umiddelbart hvis du har tatt mer enn foreskrevet dose Pradaxa. Hvis blødning skulle forekomme kan det bli nødvendig med kirurgisk inngrep eller blodoverføring.

Dersom du har glemt å ta Pradaxa

En glemt dose kan fortsatt tas inntil 6 timer før neste foreskrevne dose. Hvis det gjenstår mindre enn 6 timer til neste foreskrevne dose, bør en glemt dose utelates. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Pradaxa

Bruk Pradaxa nøyaktig slik legen har foreskrevet. Du må ikke avbryte behandling med Pradaxa uten først å rådføre deg med legen. Å avbryte behandlingen med Pradaxa kan øke risikoen for blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen hos pasienter med unormal hjerterytme.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pradaxa påvirker blodleveringen, derfor har de fleste bivirkningene sammenheng med symptomer som blåmerker og blødninger. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og utgjør de mest alvorlige bivirkningene som, uavhengig av lokalisasjon, kan være invalidiserende, livstruende eller dødelige. I enkelte tilfeller er disse blødningene ikke opplagte.

Informér legen umiddelbart hvis du opplever en blødning som ikke stopper av seg selv eller tegn på kraftig blødning (uvanlig svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse). Legen kan velge å holde deg under nøye observasjon eller endre behandlingen din.

Informér legen umiddelbart hvis du opplever en alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet.

Bivirkningene er angitt nedenfor i grupper etter hvor sannsynlig det er at de kan forekomme.

Forebygging av blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen som følge av unormal hjerterytme

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- blødninger kan forekomme fra nesene, i mage eller tarm, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig) eller under huden
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- buk- eller magesmerte
- dårlig fordøyelse
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- kvalme

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- blødning
- blødninger kan forekomme fra hemorroider, i endetarmen eller i hjernen
- dannelse av blåmerker
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- fall i antall blodplater i blodet
- fall i mengde hemoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemene)
- allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm (inkludert sår i spiserøret)
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- oppkast
- vanskelig å svelge
- unormale leverfunksjonstester

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødninger kan forekomme i et ledd, fra et kirurgisk innsnitt, etter en skade, fra injeksjonsstedet eller fra innstikkstedet for et venekateter

- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- utslett i form av mørkerød kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- redusert andel røde blodlegemer i blodet
- økte leverenzymer
- gulfarging av huden og øynene forårsaket av lever- og blodproblemer

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker

I en klinisk studie ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteanfall med Pradaxa enn med warfarin, men samlet var forekomsten lav.

Behandling av blodpropper i venene i bena og lungene inkludert forebyggelse av nye blodpropper i venene i bena og lungene

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- blødninger kan forekomme fra nesen, i mage eller tarm, i endetarmen, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig) eller under huden
- dårlig fordøyelse

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- blødning
- blødninger kan forekomme i et ledd eller etter en skade
- blødning kan forekomme fra hemorroider
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- dannelse av blåmerker
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- kvalme
- oppkast
- buk- eller magesmerte
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- unormale leverfunksjonstester
- økte leverenzymer

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødninger kan forekomme, fra et kirurgisk innsnitt, eller fra et injeksjonsted eller fra innstikkstedet for et venekateter eller i hjernen
- fall i antall blodplater i blodet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- utslett i form av mørkerød, kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- vanskelig å svelge
- redusert andel røde blodlegemer i blodet

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker
- fall i mengde hemoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemene)
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- gulfarging av huden eller øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

I det kliniske studieprogrammet ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteanfall med Pradaxa enn med warfarin, men samlet var forekomsten lav. Det ble ikke sett noen ubalanse i antall tilfeller av hjerteanfall hos pasienter behandlet med dabigatran sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterarket eller boksen etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

- Bliester: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Legg ikke kapslene i pilleesker eller doseringsesker, med mindre kapslene kan oppbevares i originalpakningen.
- Boks: Legemidlet må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet. Hold boksen tett lukket. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Legg ikke kapslene i pilleesker eller doseringsesker.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pradaxa

- Virkestoff er dabigatran som gis i form av 150 mg dabigatraneteksilat (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er vinsyre, akasiagummi, hypromellose, dimetikon 350, talkum og hydroksypropylcellulose.
- Kapselskallet inneholder karragenan, kaliumklorid, titandioksid, indigokarmin og hypromellose.
- Den svarte trykkfargen inneholder skjellakk, svart jernoksid og kaliumhydroksid.

Hvordan Pradaxa ser ut og innholdet i pakningen

Pradaxa 150 mg er harde kapsler med en ugjennomsiktig lys blå topp og en ugjennomsiktig hvit bunn. Kapselen er merket med Boehringer Ingelheim firmasymbol på toppen og med "R150" på bunnen av kapselen.

Pradaxa finnes i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 harde kapsler, en multipakning på 3 pakninger à 60 x 1 harde kapsler (180 harde kapsler) eller en multipakning på 2 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (100 harde kapsler) i perforerte aluminium en-dose blister. Dessuten finnes Pradaxa i pakninger som inneholder 60 x 1 kapsler i perforerte aluminium en-dose hvite blister.

Pradaxa 150 mg harde kapsler finnes også i polypropylen (plast) bokser som inneholder 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

og

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

PASIENTKORT

Pradaxa
dabigatraneteksilat

- Ha alltid dette kortet med deg
- Forsikre deg om at du bruker seneste versjon

[xxxx 201x]
[Boehringer Ingelheim logo]

Kjære Pasient,

Din lege har startet behandling med Pradaxa (dabigatraneteksilat). Vennligst les informasjonen nøye slik at du bruker Pradaxa på en sikker måte.

Da dette pasientkortet inneholder viktig informasjon om din behandling er det viktig at du alltid har kortet med deg for å informere helsepersonell om din bruk av Pradaxa.

[Pradaxa logo]

Informasjon om Pradaxa til pasienter

- Bruk alltid Pradaxa nøyaktig slik legen din har forklart deg.
- Pradaxa gjør blodet ditt mindre "klebrig", forebygger dannelse av blodpropper og reduserer risikoen for at du skal få slag eller andre komplikasjoner.
- Dette kan imidlertid øke blødningsrisikoen.
- Informer legen umiddelbart hvis du opplever en blødning som ikke stopper av seg selv.
- Hvis du opplever en blødning, kontakt legen din før du slutter å ta Pradaxa.
- Hvis du faller eller skader deg selv under behandling, spesielt hvis du slår deg i hodet, kan du være utsatt for økt blødningsrisiko og du må derfor søke legehjelp for å få utført en medisinsk undersøkelse.
- Tegn og symptomer på blødninger kan være hematom (blødning) i huden, svart avføring, blod i urinen, neseblod etc.
- Informer legen om at du bruker Pradaxa før inngrepet dersom du skulle få behov for et kirurgisk inngrep.
- Du må ikke avbryte behandling med Pradaxa uten først å rådføre deg med legen.
- Ta Pradaxa regelmessig som foreskrevet og ikke utelat en dose.
- Informer legen om alle andre legemidler du bruker.
- Pradaxa kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å sikre levering til magen. Kapslene må ikke knuses, tygges eller innholdet tømmes ut da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Informasjon om Pradaxa til helsepersonell

- Pradaxa er et oralt antikoagulantium som virker via direkte trombinhemming.
- Ved kirurgiske inngrep eller andre invasive prosedyrer må Pradaxa seponeres på forhånd (se preparatomtalen for ytterligere informasjon).
- Ved større blødninger må Pradaxa seponeres umiddelbart.
- Siden Pradaxa hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene, må adekvat diurese opprettholdes. Pradaxa kan fjernes ved dialyse.

- Et spesifikt reverserende middel (Praxbind) er tilgjengelig (for detaljer og ytterligere råd for reversering av den antikoagulerende effekten av Pradaxa, se preparatomtalene for Pradaxa og Praxbind).

Vennligst fyll ut informasjonen nedenfor eller be legen din om å gjøre det.

Pasientinformasjon

(Pasientens navn)

(Fødselsdato)

(Indikasjon for antikoagulasjon)

(Dosering av Pradaxa)