

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Størrelse 2 (omtrent 18 mm), hvit ugjennomsiktig kapseltopp og hvit ugjennomsiktig kapselbunn, Kapsel hard fylt med off-white til gulaktige pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær forebyggelse av venøse tromboemboliske hendelser (VTE) hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

Behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra fødsel til under 18 år.

Se pkt. 4.2 for alderstilpassede doseringsformer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler kan brukes til voksne og pediatriske pasienter i alderen 8 år eller eldre, som er i stand til å svelge kapslene hele. Dosen som er angitt i den aktuelle doseringstabellen for en formulering, skal foreskrives basert på barnets vekt og alder.

Det finnes andre alderstilpassede doseformer tilgjengelig på markedet for behandling av barn under 8 år:

- Andre farmasøytiske former kan være mer passende for administrering til denne populasjonen, for eksempel drasjert granulat som kan brukes til barn under 12 år så snart barnet er i stand til å svelge myk mat.
- Andre farmasøytiske former som pulver og oppløsningsvæske til mikstur bør kun brukes til barn under 1 år.

Primær forebyggelse av VTE ved ortopedisk kirurgi

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

Tabell 1: Doseanbefalinger og behandlingsvarighet for primær forebygging av VTE ved ortopedisk kirurgi.

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

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

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

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling med dabigatraneteksilat

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

- Før behandling med dabigatraneteksilat startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne kreatininclearance (CrCL) for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Nyrefunksjonen må også undersøkes ved mistanke om nedsatt nyrefunksjon under behandlingen (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved samtidig bruk av enkelte legemidler).

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

Glemt dose

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

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Seponering av dabigatraneteksilat

Seponering av dabigatraneteksilatbehandling må ikke skje uten medisinsk rådgivning. Pasienter må oppfordres til å kontakte behandlende lege dersom de utvikler gastrointestinale symptomer som dyspepsi (se pkt. 4.8).

Bytte

Fra dabigatraneteksilatbehandling til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og dabigatraneteksilat bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min) er dosereduksjon anbefalt (se tabell 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk av dabigatraneteksilat og svake til moderate P-glykoprotein (P-gp)-hemmere, dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil

Doseringen bør reduseres som vist i tabell 1 (se også pkt. 4.4 og 4.5). I dette tilfelle skal dabigatraneteksilat og disse legemidlene tas på samme tidspunkt.

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

Eldre

For eldre pasienter >75 år er dosereduksjon anbefalt (se tabell 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

Kroppsvekt

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

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke dabigatraneteksilat i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen primær forebygging av VTE hos pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

Behandling av VTE og forebygging av residiverende VTE hos pediatrike pasienter

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

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

Den anbefalte dosen av dabigatraneteksilat kapsler er basert på pasientens vekt og alder, som vist i tabell 2. Dosen skal tilpasses i henhold til vekt og alder i løpet av behandlingen.

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

Tabell 2: Enkeltdose og total daglig dose med dabigatraneteksilat i milligram (mg), etter pasientens vekt i kilo (kg) og alder i år

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

Enkelt doser som krever kombinasjoner av mer enn én kapsel:

- 300 mg: to 150 mg kapsler eller
fire 75 mg kapsler
- 260 mg: én 110 mg pluss én 150 mg kapsel eller
én 110 mg pluss to 75 mg kapsler
- 220 mg: to 110 mg kapsler
- 185 mg: én 75 mg pluss én 110 mg kapsel
- 150 mg: én 150 mg kapsel eller
to 75 mg kapsler

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling

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

Dabigatraneteksilat er kontraindisert hos pediatriske pasienter med eGFR <50 ml/minutt/1,73 m² (se pkt. 4.3).

Pasienter med eGFR ≥50 ml/minutt/1,73 m² bør behandles med dosen angitt i tabell 2.

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

Behandlingsvarighet

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

Glemt dose

En glemt dose dabigatraneteksilat kan tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Fra 6 timer og frem til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelates.

Det må aldri tas dobbel dose som erstatning for glemte enkeltdoser.

Seponering av dabigatraneteksilat

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

Bytte

Fra dabigatraneteksilatbehandling til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og dabigatraneteksilat bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra dabigatraneteksilatbehandling til vitamin K-antagonister (VKA):

Pasienter bør starte med VKA 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat.

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

Fra VKA til dabigatraneteksilat:

VKA bør stoppes. Dabigatraneteksilat kan gis når INR er <2,0.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oral bruk.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL <30 ml/min) hos voksne pasienter
- eGFR <50 ml/minutt/1,73 m² hos pediatriske pasienter
- Aktiv, klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig gastrointestinalsår, maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig hjerne- eller spinalskade, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander.

- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin osv), heparinderivater (fondaparinux osv), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apiksaban osv) unntatt i spesielle situasjoner. Dette omfatter bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent eller når UFH gis under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.5).
- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron og den faste dosekombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

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

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

Bruk av plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopido-rel og acetylsalicylsyre (ASA) eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) gir økt risiko for GI-blødning, likedan øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal reflukssykdom.

Risikofaktorer

Tabell 3 gir en oversikt over faktorer som kan gi økt blødningsrisiko.

Tabell 3: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

	Risikofaktor
Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 år
Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	<p><u>I stor grad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • moderat nedsatt nyrefunksjon hos voksne pasienter (30-50 ml/min CrCL) • sterke P-gp-hemmere (se pkt. 4.3 og 4.5) • samtidig behandling med svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og tikagrelor, se pkt. 4.5) <p><u>I mindre grad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lav kroppsvekt (<50 kg) hos voksne pasienter
Farmakodynamiske interaksjoner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopido-rel • NSAIDs • SSRI eller SNRI

	<ul style="list-style-type: none"> • 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

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

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

Forholdsregler og håndtering av blødningsrisikoen

For håndtering av blødningskomplikasjoner, se også pkt. 4.9.

Nytte-risikovurdering

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

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

Nøye klinisk overvåkning

Nøye observasjon for å se etter tegn til blødning eller anemi anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved flere risikofaktorer (se tabell 3 over). Det bør utvises spesiell forsiktighet når dabigatraneteksilat administreres samtidig med verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp-hemmere) og spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med redusert nyrefunksjon (se pkt. 4.5).

Nøye observasjon for å se etter tegn til blødning anbefales hos pasienter som samtidig behandles med NSAID (se pkt. 4.5).

Seponering av dabigatraneteksilat

Pasienter som utvikler akutt nyresvikt, må seponere dabigatraneteksilat (se også pkt. 4.3).

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

Bruk av protonpumpehemmere

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

Laboratorieparametere for koagulasjon

Selv om det generelt ikke er nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjon ved bruk av dette legemidlet, kan imidlertid måling av antikoagulasjonseffekten av dabigatran være nyttig for å avdekke for stor eksponering av dabigatran i nærvær av ytterligere risikofaktorer.

Fortynnet trombotest (dTT), ecarin clotting time (ECT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) kan gi nyttig informasjon, men resultatene bør tolkes med forsiktighet på grunn av variabilitet mellom testene (se pkt. 5.1). Internasjonal normalisert ratio (INR) er upålitelig hos pasienter behandlet med dabigatraneteksilat, og falske positive forhøyede INR-verdier er blitt rapportert. Måling av INR bør derfor ikke utføres.

Tabell 4 viser terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose hos voksne pasienter, som kan være forbundet med økt blødningsrisiko. Respektive terskelverdier hos pediatriske pasienter er ikke kjent (se pkt. 5.1).

Tabell 4: Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose hos voksne pasienter, som kan være forbundet med økt blødningsrisiko

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

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

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

Kirurgi og intervensjoner

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

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

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

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

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

Subakutt kirurgi / intervensjoner

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

Elektiv kirurgi

Dersom det er mulig, bør dabigatraneteksilat seponeres minst 24 timer før invasive eller kirurgiske prosedyrer. Hos pasienter med høyere blødningsrisiko, eller ved større inngrep der det kan være påkrevet med fullstendig hemostase, bør det vurderes å seponere dabigatraneteksilat 2-4 dager før kirurgi.

Tabell 5 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for voksne pasienter.

Tabell 5: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for voksne pasienter

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

Tabell 6 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for pediatriske pasienter.

Tabell 6 Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for pediatriske pasienter

Nyrefunksjon (eGFR i ml/minutt/1,73m ²)	Seponer dabigatran før elektiv kirurgi
>80	24 timer før
50–80	2 dager før
<50	Disse pasientene har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.3).

Spinal anestesi / epidural anestesi / lumbalpunksjon

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

Postoperativ fase

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

Pasienter med risiko for blødning eller overeksponering, særlig pasienter med redusert nyrefunksjon (se også tabell 3) bør behandles med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

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

Hoftefrakturkirurgi

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Interaksjon med legemidler som induserer P-gp

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

Pasienter med antifosfolipidsyndrom

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

Pasienter med aktiv cancer (VTE hos pediatriske pasienter)

Det finnes begrensede data om effekt og sikkerhet hos pediatriske pasienter med aktiv cancer.

Pediatrisk populasjon

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Transportinteraksjoner

Dabigatraneteksilat er et substrat av efflukstransportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp-hemmere (se tabell 7) forventes å gi økte plasmakonsentrasjoner av dabigatran.

Hvis ikke annet er spesifikt beskrevet, er nøye klinisk overvåkning (som ser etter tegn til blødning eller anemi) påkrevet når dabigatran er administrert samtidig med sterke P-gp-hemmere. Dosereduksjoner kan være påkrevet ved kombinasjon med enkelte P-gp-hemmere (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tabell 7: Transportinteraksjoner

<u>P-gp-hemmere</u>

<i>Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol økte den totale dabigatran AUC _{0-∞} og C _{max} med henholdsvis 2,38 ganger og 2,35 ganger etter en oral enkeltdose på 400 mg, og med 2,53 ganger og 2,49 ganger etter multipl oral dosering av 400 mg ketokonazol én gang daglig.
Dronedaron	Da dabigatraneteksilat og dronedaron ble gitt på samme tidspunkt, økte den totale dabigatran AUC _{0-∞} og C _{max} henholdsvis ca. 2,4 ganger og 2,3 ganger etter multipl dosering av 400 mg dronedaron to ganger daglig, og henholdsvis ca. 2,1 ganger og 1,9 ganger etter en enkeltdose på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Basert på <i>in vitro</i> resultater kan lignende effekt som med ketokonazol forventes.
Glekaprevir/pibrentasvir	Samtidig bruk av dabigatraneteksilat med den faste dosekombinasjonen av P-gp-hemmerne glekaprevir/pibrentasvir er vist å øke eksponering for dabigatran og kan øke blødningsrisikoen.
<i>Samtidig bruk er ikke anbefalt</i>	
Takrolimus	Takrolimus har <i>in vitro</i> vist å ha et tilsvarende nivå av hemmende effekt på P-gp som det man ser med itraconazol 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.
<i>Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.2 og 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Da dabigatraneteksilat (150 mg) ble gitt sammen med oralt verapamil, økte C_{max} og AUC for dabigatran, men størrelsen av denne endringen varierer avhengig av tidspunkt for administrering og verapamilformulering (se pkt. 4.2 og 4.4).</p> <p>Den største økningen i dabigatraneksponering ble observert med første dose av en verapamilformulering med rask frisetting gitt en time før inntak av dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca. 2,8 ganger og AUC med ca. 2,5 ganger). Denne effekten avtok progressivt med administrering av en depotformulering (økning i C_{max} med ca. 1,9 ganger og AUC med ca. 1,7 ganger) eller multiple doser verapamil (økning i C_{max} med ca. 1,6 ganger og AUC med ca. 1,5 ganger).</p> <p>Ingen betydningsfull interaksjon ble observert da verapamil ble gitt 2 timer etter dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca. 1,1 ganger og AUC med ca. 1,2 ganger). Dette forklares med fullstendig absorpsjon av dabigatran etter 2 timer.</p>
Amiodaron	Da dabigatraneteksilat ble gitt sammen med én enkelt oral dose på 600 mg amiodaron, forble absorpsjonsgraden og -hastigheten av amiodaron og dets aktive metabolitt DEA i alt vesentlig uforandret. Dabigatran AUC og C _{max} økte med henholdsvis ca. 1,6 ganger og 1,5 ganger. På bakgrunn av den lange halveringstiden for amiodaron kan muligheten for en interaksjon vedvare i uker etter at amiodaron er seponert (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kinidin	Kinidin 200 mg ble gitt hver andre time opp til en total dose på 1000 mg. Dabigatraneteksilat ble gitt to ganger daglig i tre påfølgende dager, den tredje dagen med eller uten kinidin. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ økte gjennomsnittlig med henholdsvis 1,53 ganger og 1,56 ganger ved samtidig behandling med kinidin (se pkt. 4.2 og 4.4).
Klaritromycin	Da klaritromycin (500 mg to ganger daglig) ble gitt sammen med dabigatraneteksilat til friske frivillige, ble det observert en økning i AUC på ca. 1,19 ganger og C_{max} på ca. 1,15 ganger.
Tikagrelor	Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en støtdose på 180 mg tikagrelor, økte dabigatran AUC og C_{max} henholdsvis 1,73 ganger og 1,95 ganger. Ved gjentatte doser tikagrelor 90 mg to ganger daglig økte dabigatraneksponeringen henholdsvis 1,56 ganger og 1,46 ganger for C_{max} og AUC . Samtidig administrering av en støtdose på 180 mg tikagrelor og 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady-state) økte dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ med henholdsvis 1,49 ganger og 1,65 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Når en støtdose på 180 mg tikagrelor ble gitt 2 timer etter 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady-state), var økningen av dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ redusert til henholdsvis 1,27 ganger og 1,23 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Et slikt forskjøvet inntak er den anbefalte administrasjonsmåten for start av tikagrelor med en støtdose. Samtidig administrering av 90 mg tikagrelor to ganger daglig (vedlikeholdsdose) med 110 mg dabigatraneteksilat økte justert dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ henholdsvis 1,26 ganger og 1,29 ganger sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene.
Posakonazol	Posakonazol hemmer også P-gp til en viss grad, men er ikke blitt klinisk undersøkt. Forsiktighet bør utvises når dabigatraneteksilat administreres sammen med posakonazol.
<u>P-gp-indusere</u>	
<i>Samtidig bruk bør unngås.</i>	
f.eks. rifampicin, johannesurt (Hypericum perforatum), karbamazepin eller fenytoin)	Samtidig administrering er forventet å redusere dabigatrankonsentrasjoner. Predosering av induseren rifampicin 600 mg én gang daglig i 7 dager reduserte total toppkonsentrasjon og total eksponering for dabigatran med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den induserende effekten avtok og resulterte i en dabigatraneksponering nær referanseområdet pr. dag 7 etter avsluttet rifampicinbehandling. Ingen økning i biotilgjengelighet ble observert etter ytterligere 7 dager.
<u>Proteasehemmere slik som ritonavir</u>	
<i>Samtidig bruk er ikke anbefalt</i>	
f.eks. ritonavir og dets kombinasjoner med andre proteasehemmere	Disse påvirker P-gp (enten som hemmer eller induser). Disse er ikke blitt undersøkt og anbefales derfor ikke ved samtidig behandling med dabigatraneteksilat.
<u>P-gp-substrat</u>	
Digoksin	I en studie med 24 friske personer, hvor dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med digoksin, ble ingen endringer for digoksin og ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen for dabigatran sett.

Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

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

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

Tabell 8: Interaksjoner med antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

NSAIDs	NSAIDs gitt som korttids smertebehandling har vist seg å ikke være forbundet med økt blødningsrisiko i kombinasjon med dabigatraneteksilat. Ved kronisk bruk i en klinisk fase III-studie som sammenlignet dabigatran med warfarin for forebygging av slag hos pasienter med atrieflimmer (RE-LY) økte NSAIDs blødningsrisikoen med ca. 50 % både for dabigatraneteksilat og warfarin.
Klopidogrel	Hos unge friske mannlige frivillige ble det ikke noen ytterligere forlengelse av kapillær blødningstid ved samtidig administrering av dabigatraneteksilat og klopidogrel sammenlignet med klopidogrel monoterapi. Dabigatran AUC _{t,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 _{t,ss} , C _{max,ss} økte 30-40 % med støtdose klopidogrel henholdsvis 300 eller 600 mg (se pkt. 4.4).
ASA	Samtidig administrering av ASA og 150 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig kan gi økt blødningsrisiko fra 12 % til 18 % og 24 % med henholdsvis 81 mg og 325 mg ASA (se pkt. 4.4).
LMWH	Samtidig bruk av lavmolekylære hepariner som enoksaparin og dabigatraneteksilat er ikke blitt spesifikt undersøkt. Etter bytte fra 3 dagers subkutan behandling med enoksaparin 40 mg én gang daglig, var dabigatraneksponeringen 24 timer etter siste enoksaparin dose litt lavere enn etter administrering av dabigatraneteksilat alene (220 mg enkeldose). Høyere anti-FXa/FIIa-aktivitet ble observert etter administrering av dabigatraneteksilat med forbehandling med enoksaparin sammenlignet med aktiviteten etter behandling med dabigatraneteksilat alene. Man anser dette for å være en overføringseffekt av enoksaparinbehandling og betraktes ikke som klinisk signifikant. Andre dabigatran-relaterte antikoagulasjonstester ble ikke signifikant endret av forbehandling med enoksaparin.

Andre interaksjoner

Tabell 9: Andre interaksjoner

<i>Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)</i>	
SSRIs, SNRIs	SSRI og SNRI økte blødningsrisiko i alle behandlingsgruppene i en klinisk fase III-studie hvor dabigatran og warfarin ble sammenlignet som forebygging av slag hos pasienter med atrieflimmer (RE-LY).
<i>Substanser som påvirker gastrisk pH</i>	
Pantoprazol	Ved samtidig administrering av Dabigatran etexilate og pantoprazol ble det sett en reduksjon av AUC for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre

	protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med Dabigatran etexilate i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling syntes ikke å redusere effekten av Dabigatran etexilate.
Ranitidin	Ranitidin gitt sammen med dabigatraneteksilat hadde ingen klinisk relevant effekt på absorpsjonsgraden av dabigatran.

Interaksjoner forbundet med dabigatraneteksilat eller dabigatrans metabolske profil

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

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av Dabigatran etexilate hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Dabigatran etexilate skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

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

Fertilitet

Ingen tilgjengelige humane data.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

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

I aktivt kontrollerte studier av VTE-profylakse ble 6684 pasienter behandlet med 150 mg eller 220 mg dabigatraneteksilat daglig.

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

Bivirkningstabell

Tabell 10 viser bivirkninger klassifisert etter organklassesystem 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 10: Bivirkninger

Organklassesystem/foretrukket betegnelse	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Redusert hemoglobin	Vanlige
Anemi	Mindre vanlige
Redusert hematokrit	Mindre vanlige
Trombocytopeni	Sjeldne
Nøytropeni	Ikke kjent
Agranulocytose	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	
Legemiddeloverfølsomhet	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne
Angioødem	Sjeldne
Urtikaria	Sjeldne
Utslett	Sjeldne
Pruritus	Sjeldne
Bronkospasme	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	
Intrakraniell blødning	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

Hemoroideblødning	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 leverenzymer	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Hudblødning	Mindre vanlige
Alopesi	Ikke kjent
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 på injeksjonsstedet	Sjeldne
Blødning på kateterstedet	Sjeldne
Blodig væsking	Sjeldne
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Traumatisk blødning	Mindre vanlige
Postoperativt hematom	Mindre vanlige
Postoperativ blødning	Mindre vanlige
Postoperativ væsking	Mindre vanlige
Sårsekresjon	Mindre vanlige
Blødning ved snittstedet	Sjeldne
Postoperativ anemi	Sjeldne
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	
Sårdrenering	Sjeldne
Postoperativ drenering	Sjeldne

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødningsreaksjoner

På grunn av den farmakologiske virkemåten kan bruk av dabigatraneteksilat forbindes med en økt risiko for skjult eller åpenbar blødning fra et hvilket som helst vev eller organ. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert fatalt utfall) vil variere ut fra lokalisasjon og graden eller utstrekningen av blødningen og/eller anemien. I de kliniske studiene ble blødning i slimhinner (f.eks. gastrointestinal, urogenital) sett oftere ved langvarig behandling med dabigatraneteksilat sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk observasjon er det derfor nyttig med laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit for å avdekke skjult blødning. Risikoen for blødninger kan være større i enkelte pasientgrupper, f.eks. pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og/eller pasienter som får

samtidig behandling som påvirker hemostasen eller sterke P-gp-hemmere (se pkt. 4.4 Blødningsrisiko). Blødningskomplikasjoner kan vises som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk.

Kjente blødningskomplikasjoner, slik som kompartmentsyndrom og akutt nyresvikt på grunn av hypoperfusjon og antikoagulantrelatert nefropati hos pasienter med predisponerende risikofaktorer, er blitt rapportert for dabigatraneteksilat. Derfor må muligheten for blødning vurderes ved evaluering av tilstanden hos enhver antikoagulert pasient. For voksne pasienter er et spesifikt reverserende middel for dabigatran, idarucizumab, tilgjengelig i tilfelle ukontrollerbar blødning oppstår (se pkt. 4.9).

Tabell 11 viser antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning i behandlingsperioden i de to pivotale kliniske utprøvingene ved indikasjonen primær VTE-profylakse etter hofte- eller kneprotesekirurgi, etter dose.

Tabell 11: 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)

Agranulocytose og nøytropeni

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

Bivirkningstabell

Tabell 12 viser bivirkningene identifisert fra studiene på behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter. De er klassifisert etter organklassesystem 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 12: Bivirkninger

	Frekvens
--	-----------------

Organklasser/foretrukket betegnelse	behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Anemi	Vanlige
Redusert hemoglobin	Mindre vanlige
Trombocytopeni	Vanlige
Redusert hematokrit	Mindre vanlige
Nøytropeni	Mindre vanlige
Agranulocytose	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	
Legemiddeloverfølsomhet	Mindre vanlige
Utslett	Vanlige
Pruritus	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
Angioødem	Ikke kjent
Urtikaria	Vanlige
Bronkospasme	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	
Intrakraniell blødning	Mindre vanlige
Karsykdommer	
Hematom	Vanlige
Blødning	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Epistakse	Vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige
Abdominal smerte	Mindre vanlige
Diaré	Vanlige
Dyspepsi	Vanlige
Kvalme	Vanlige
Rektal blødning	Mindre vanlige
Hemoroideblødning	Ikke kjent
Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Ikke kjent
Gastroøsofagitt	Mindre vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	Vanlige
Oppkast	Vanlige
Dysfagi	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	
Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester	Ikke kjent
Forhøyet ALAT	Mindre vanlige
Forhøyet ASAT	Mindre vanlige
Økte leverenzymmer	Vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige

Hud- og underhudssykdommer	
Hudblødning	Mindre vanlige
Alopesi	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Hemartrose	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	
Urogenital blødning, inkludert hematuri	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Blødning på injeksjonsstedet	Ikke kjent
Blødning på kateterstedet	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Traumatisk blødning	Mindre vanlige
Blødning ved snittstedet	Ikke kjent

Blødningsreaksjoner

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [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 forutsi når visse dabigatran-nivåer vil bli nådd (se pkt. 5.1), også ved tilleggsprosedyrer som dialyse.

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av dabigatraneteksilatbehandling. Siden dabigatran hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene må adekvat diurese opprettholdes. Siden proteinbindingen er lav kan dabigatran fjernes ved dialyse. Det finnes begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske studier (se pkt. 5.2).

Håndtering av blødningskomplikasjoner

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

I situasjoner der det er påkrevet med rask reversering av antikoagulasjonseffekten av dabigatran er det spesifikke reverserende midlet (idarusizumab) som motvirker den farmakodynamiske effekten av

dabigatran, tilgjengelig for voksne pasienter. Effekt og sikkerhet av idarusizumab har ikke blitt fastslått hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4).

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet.

Etter oral administrering absorberes dabigatraneteksilat raskt og omdannes til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel direkte trombinhemmer og står for hovedaktiviteten i plasma.

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

aPTT-testen er lett tilgjengelig og gir en tilnærmet indikasjon av antikoagulasjonsintensiteten som oppnås med dabigatran. aPTT-testen har imidlertid begrenset sensitivitet og er ikke egnet for nøyaktig kvantifisering av antikoagulerende effekt, spesielt ved høye plasmakonsentrasjoner av dabigatran. Selv om høye aPTT-verdier bør tolkes med forsiktighet, indikerer en høy aPTT-verdi at pasienten er antikoagulert.

Generelt kan man anta at målingene av antikoagulasjonsaktivitet kan reflektere dabigatrannivåer og gi en veiledning for vurdering av blødningsrisiko, dvs. mer enn 90. persentilen av dabigatran bunnkonsentrasjon eller en koagulasjonsundersøkelse som aPTT målt ved bunnkonsentrasjon (se pkt. 4.4, tabell 4 for aPTT-terskelverdier) regnes som assosiert med økt blødningsrisiko.

Primær forebyggelse av VTE ved ortopedisk kirurgi

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

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

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

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

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

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 forebyggelse av VTE etter større leddprotesekirurgi

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

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

Samlet forekomst av VTE (inkludert lungeembolisme (LE), proksimal og distal dyp venetrombose (DVT), både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutinevenografi) og mortalitet av alle årsaker utgjorde det primære endepunktet for begge studier. Samlet forekomst av større VTE (inkludert LE og proksimal DVT, både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutinevenografi) og VTE-relatert mortalitet var det sekundære endepunktet og anses å ha bedre klinisk relevans. Begge studiene viste at den antitrombotiske effekten av 220 mg og 150 mg dabigatraneteksilat var statistisk non-inferior til effekten av enoksaparin med hensyn til total VTE og mortalitet av alle årsaker. Punkttestimatet for forekomsten av større VTE og VTE-relatert mortalitet for 150 mg dosen var litt dårligere enn enoksaparin (tabell 13). Bedre resultater ble sett for 220 mg dosen hvor punkttestimatet for større VTE var litt bedre enn enoksaparin (tabell 13).

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 13.

Data for endepunktene total VTE og mortalitet av alle årsaker er vist i tabell 14.

Data for endepunktet påviste større blødninger er vist i tabell 15.

Tabell 13: Analyse av større VTE- og VTE-relatert mortalitet i behandlingsperioden i RE-MODEL- og RE-NOVATE-studiene ved ortopediske kirurgiske inngrep

Studie	Dabigatraneteksilat 220 mg	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 14: Analyse av total VTE og mortalitet av alle årsaker i behandlingsperioden i RE-NOVATE- og RE-MODEL-studiene ved ortopediske kirurgiske inngrep

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

95 % KI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	
---------	--------------	--------------	--

Tabell 15: 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)

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

Pediatrik populasjon

Kliniske studier av forebygging av VTE etter større leddprotesekirurgi

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Dabigatran etexilate i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av tromboemboliske hendelser for indikasjonen primær forebygging av VTE hos pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Behandling av VTE og forebygging av residiverende VTE hos pediatrike pasienter

DIVERSITY-studien ble utført for å vise effekt og sikkerhet av behandling med dabigatraneteksilat sammenlignet med standardbehandling ved VTE hos pediatrike pasienter fra fødsel til <18 år. Studien ble designet som en åpen, randomisert, non-inferiority parallellgruppestudie. Pasientene ble randomisert i henhold til en 2:1-plan til enten en alderstilpasset formulering (kapsler, drasjert granulat eller mikstur) med dabigatraneteksilat (doser tilpasset alder og vekt) eller standardbehandling som besto av lavmolekylære hepariner (LMWH) eller vitamin K-antagonister (VKA) eller fondaparinuks (1 pasient på 12 år). Det primære endepunktet var et komposittendepunkt av pasienter med fullstendig trombeoppløsning, fravær av residiverende VTE og fravær av mortalitet knyttet til VTE. Eksklusjonskriteriene inkluderte aktiv meningitt, encefalitt og intrakraniell abscess.

Totalt 267 pasienter ble randomisert. Av disse ble 176 pasienter behandlet med dabigatraneteksilat og 90 pasienter i henhold til standardbehandling (1 randomisert pasient ble ikke behandlet). 168 pasienter var 12 til <18 år, 64 pasienter var 2 til <12 år og 35 pasienter var yngre enn 2 år.

Av de 267 randomisert pasientene oppfylte 81 pasienter (45,8 %) i dabigatraneteksilat-gruppen og 38 pasienter (42,2 %) i standardbehandling-gruppen kriteriene for det primære komposittendepunktet

(fullstendig trombeopløsning, fravær av residiverende VTE og fravær av mortalitet knyttet til VTE). Den tilsvarende frekvensforskjellen viste at dabigatraneteksilat er non-inferior til standardbehandling. Generelt ble det også observert konsistente resultater på tvers av undergrupper: Det var ingen signifikante forskjeller i behandlingseffekten for undergrupper etter alder, kjønn, område og nærvær av visse risikofaktorer. For de 3 forskjellige aldersgruppene var andelen pasienter som oppfylte det primære effektendepunktet i dabigatraneteksilat- og standardbehandling-gruppene henholdsvis 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) for pasienter fra fødsel til <2 år, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) for pasienter i alderen 2 til <12 år og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) for pasienter i alderen 12 til <18 år.

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

Det ble utført en åpen, prospektiv kohort, multisenter fase III sikkerhetsstudie med én arm (1160.108) for å vurdere sikkerheten av dabigatraneteksilat ved forebygging av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra fødsel til <18 år. Pasienter med behov for ytterligere antikoagulasjon på grunn av nærvær av en klinisk risikofaktor etter å ha fullført den innledende behandlingen for bekreftet VTE (i minst 3 måneder) eller etter å ha fullført DIVERSITY-studien, kunne inkluderes i studien. Kvalifiserte pasienter fikk en alders- og vektilpasset dose med alderstilpasset formulering (kapsler, drasjert granulater eller mikstur) med dabigatraneteksilat til den kliniske risikofaktoren ikke lenger var tilstede, eller i maksimalt 12 måneder. De primære endepunktene i studien omfattet residiv av VTE, større og mindre blødningshendelser og mortalitet (totalt og relatert til trombotiske eller tromboemboliske hendelser) ved 6 og 12 måneder. Utfallshendelser ble verifisert av en uavhengig, blindet bedømmelseskomité.

Totalt 214 pasienter ble inkludert i studien. Blant dem var 162 pasienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til <18 år), 43 pasienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til <12 år) og 9 pasienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til <2 år). I løpet av behandlingsperioden opplevde 3 pasienter (1,4 %) et verifisert VTE-residiv innen de første 12 månedene etter behandlingsstart. Verifiserte blødningshendelser under behandlingsperioden ble rapportert for 48 pasienter (22,5 %) innen de første 12 månedene. De fleste blødningshendelsene var mindre. Hos 3 pasienter (1,4 %) oppsto det en verifisert større blødningshendelse innen de første 12 månedene. Hos 3 pasienter (1,4 %) oppsto det en verifisert klinisk relevant ikke-alvorlig blødning innen de første 12 månedene. Det forekom ingen dødsfall under behandling. Under behandlingsperioden utviklet 3 pasienter (1,4 %) post-trombotisk syndrom (PTS) eller fikk forverring av PTS innen de første 12 månedene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

En studie som undersøkte postoperativ absorpsjon av dabigatraneteksilat 1-3 timer etter kirurgisk inngrep, viste relativt langsom absorpsjon sammenlignet hos friske personer, og viser en jevn plasmakonsentrasjon-tidskurve uten høye topper. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 6 timer etter

administrering i en postoperativ periode på grunn av medvirkende faktorer som anestesi, gastrointestinal parese og kirurgiske effekter uavhengig av den orale legemiddelformuleringen. I en annen studie ble det vist at langsom og forsinket absorpsjon vanligvis bare forekom på operasjonsdagen. De påfølgende dager er absorpsjonen av dabigatran rask og maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås 2 timer etter administrasjon av legemidlet.

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

C_{max} og AUC var doseproporsjonale.

Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75 % etter en enkeltdose og med 37 % ved steady-state sammenlignet med referanse kapselformuleringen når pelletene tas uten kapselskallet av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC). HPMC-kapslene skal derfor alltid svelges hele ved klinisk bruk for å unngå utilsiktet økning av biotilgjengeligheten av dabigatraneteksilat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Metabolisme og ekskresjon av dabigatran ble studert etter en enkel intravenøs dose radioaktivt merket dabigatran hos friske menn. Etter en intravenøs dose ble radioaktivitet fra dabigatran hovedsakelig utskilt i urinen (85 %). Utskillelse i feces utgjorde 6 % av administrert dose. Totalt gjenfunnet radioaktivitet var i området 88-94 % av administrert dose 168 timer etter administrering.

Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Fire isomere eksisterer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglukuronid, som hver utgjør mindre enn 10 % av totalt dabigatran i plasma. Spor av andre metabolitter kunne bare påvises ved hjelp av svært følsomme analysemetoder. Dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form i urinen, med en hastighet på ca. 100 ml/min som tilsvarer den glomerulære filtrasjonshastigheten.

Eliminasjon

Plasmakonsentrasjonene av dabigatran viste et biekspontielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske eldre personer. Etter multiple doser ble det observert en terminal halveringstid på ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uavhengig av dose, og den var forlenget ved nedsatt nyrefunksjon som angitt i tabell 16.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Tabell 16: Halveringstid av total dabigatran hos friske frivillige og pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

I tillegg ble dabigatraneksponering (minimal og maksimal) vurdert i en prospektiv, åpen, randomisert farmakokinetikkstudie hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (definert som kreatininclearance [CrCl] 15-30 ml/min), som fikk 75 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig. Dette regimet resulterte i en geometrisk gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon på 155 ng/ml (gCV på 76,9 %) målt umiddelbart før administrering av neste dose og i en geometrisk gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon på 202 ng/ml (gCV på 70,6 %) målt to timer etter administrering av siste dose.

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

Eldre pasienter

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Kroppsvekt

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

Kjønn

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

Etnisk opprinnelse

Ingen klinisk relevante interetniske funn blant kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter vedrørende farmakodynamikk og farmakokinetikk ble observert.

Pediatrik populasjon

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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 fertilitet hos hunner ble observert som redusert antall implantasjoner og økt preimplantasjonstap ved 70 mg/kg (5 ganger plasmaeksponeeringsnivå hos pasienter). Ved doser toksiske for morydyrene (5-10 ganger plasmaeksponeeringsnivå hos pasienter) ble det observert redusert vekt og levedyktighet hos fostrene samt økt føtal variasjon hos rotte og kanin. I studien før og etter fødsel ble en økning i føtal mortalitet observert ved doser som var toksiske for morydyrene (en dose som tilsvarer et plasmaeksponeeringsnivå som er 4 ganger høyere enn det som observeres hos pasienter).

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinhold

Vinsyre
Hydroksypropylcellulose
Talkum
Hypromellose

Kapselskall

Kaliumklorid
Karragenan
Titandioksid (E171)
Hypromellose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Bliester:

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bliester

OPA-Alu-PVC/Alu bliesterpakning som inneholder 10, 30 eller 60 harde kapsler.

OPA-Alu-PVC/Alu perforerte enhetsdosebliesterpakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1 og 60 x 1 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1769/001
EU/1/23/1769/002
EU/1/23/1769/003
EU/1/23/1769/004
EU/1/23/1769/005
EU/1/23/1769/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 februar 2024

Dato for siste fornyelse:

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

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatraneteksilat (som mesilat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Størrelse 1 (omtrent 19 mm), lyseblå ugjennomsiktig kapseltopp og lyseblå ugjennomsiktig kapselbunn, Kapsel hard fylt med off-white til gulaktige pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær forebygging av venøse tromboemboliske hendelser (VTE) 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 én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller TIA (transitorisk iskemisk anfall), 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.

Behandling av VTE og forebygging av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra fødsel til under 18 år.

Se pkt. 4.2 for alderstilpassede doseringsformer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler kan brukes til voksne og pediatriske pasienter i alderen 8 år eller eldre, som er i stand til å svelge kapslene hele. Dosen som er angitt i den aktuelle doseringstabellen for en formulering, skal foreskrives basert på barnets vekt og alder.

Det finnes andre alderstilpassede doseformer tilgjengelig på markedet for behandling av barn under 8 år:

- Andre farmasøytiske former kan være mer passende for administrering til denne populasjonen, for eksempel drasjert granulat som kan brukes til barn under 12 år så snart barnet er i stand til å svelge myk mat.
- Andre farmasøytiske former som pulver og oppløsningsvæske til mikstur bør kun brukes til barn under 1 år.

Primær forebygging av VTE ved ortopedisk kirurgi

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

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

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

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

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

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling med dabigatraneteksilat

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

- Før behandling med dabigatraneteksilat startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne kreatininclearance (CrCL) for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Nyrefunksjonen må også undersøkes ved mistanke om nedsatt nyrefunksjon under behandlingen (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved samtidig bruk av enkelte legemidler).

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

Glemt dose

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

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Seponering av dabigatraneteksilat

Seponering av dabigatraneteksilatbehandling må ikke skje uten medisinsk rådgivning. Pasienter må oppfordres til å kontakte behandlende lege dersom de utvikler gastrointestinale symptomer som dyspepsi (se pkt. 4.8).

Bytte

Fra dabigatraneteksilatbehandling til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og dabigatraneteksilat bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min) er dosereduksjon anbefalt (se tabell 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

Samtidig bruk av dabigatraneteksilat og svake til moderate P-glykoprotein (P-gp)-hemmere, dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil

Doseringen bør reduseres som vist i tabell 1 (se også pkt. 4.4 og 4.5). I dette tilfelle skal dabigatraneteksilat og disse legemidlene tas på samme tidspunkt.

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

Eldre

For eldre pasienter >75 år er dosereduksjon anbefalt (se tabell 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

Kroppsvekt

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

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke dabigatraneteksilat i den pediatriiske populasjonen ved indikasjonen primær forebygging av VTE hos pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer Behandling av DVT og LE og forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

Anbefalte doser av dabigatraneteksilat for indikasjonene forebygging av slag og systemisk embolisme, DVT og LE er vist i tabell 2.

Tabell 2: Doseringsanbefalinger for forebygging av slag og systemisk embolisme, DVT og LE

	Doseringsanbefaling
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikkeklaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer	300 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig
Behandling av DVT og LE og forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	300 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig etter behandling med et parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager
<u>Dosereduksjon anbefales</u>	
Pasienter \geq 80 år	daglig dose på 220 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig
Pasienter som samtidig får verapamil	
<u>Dosereduksjon bør vurderes</u>	
Pasienter 75-80 år	daglig dose med dabigatraneteksilat 300 mg eller 220 mg basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning
Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min)	
Pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom	
Andre pasienter med økt blødningsrisiko	

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

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

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling med dabigatraneteksilat

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

- Før behandling med dabigatraneteksilat startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne kreatininclearance (CrCL) for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Nyrefunksjonen må også undersøkes ved mistanke om nedsatt nyrefunksjon under behandlingen (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved samtidig bruk av enkelte legemidler).

Ytterligere krav hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter over 75 år:

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

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

Behandlingsvarighet

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

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

Indikasjon	Behandlingsvarighet
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer	Behandlingen bør fortsette som langtidsbehandling.
DVT/LE	Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning (se pkt. 4.4). Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig kirurgisk inngrep, traume, immobilisering) og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Glemt dose

En glemt dabigatraneteksilatdose kan tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Fra 6 timer og frem til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelates. Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Seponering av dabigatraneteksilat

Seponering av dabigatraneteksilatbehandling må ikke skje uten medisinsk rådgivning. Pasienter må oppfordres til å kontakte behandlende lege dersom de utvikler gastrointestinale symptomer som dyspepsi (se pkt. 4.8).

Bytte

Fra dabigatraneteksilatbehandling til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og dabigatraneteksilat bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra dabigatraneteksilat til vitamin K-antagonist (VKA):

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

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

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

Fra VKA til dabigatraneteksilat:

VKA bør stoppes. Dabigatraneteksilat kan gis når INR er $<2,0$.

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

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

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

Det er ingen tilgjengelige data for 110 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig.

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Se tabell 2 ovenfor for doseringsendringer i denne populasjonen.

Pasienter med blødningsrisiko

Pasienter med økt blødningsrisiko (se pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2) bør få nøye klinisk oppfølging (for tegn til blødning eller anemi) og dosejusteringer kan gjøres individuelt utifra en avveining av fordeler og ulemper hos den enkelte (se tabell 2 ovenfor). Koagulasjonstest (se pkt. 4.4) kan være til hjelp for identifisering av pasienter med økt blødningsrisiko grunnet for stor dabigatran eksponering, og for denne pasientgruppen anbefales en redusert dose på 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig. Ved klinisk relevant blødning bør behandlingen avbrytes.

Dosereduksjon bør overveies hos pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom grunnet økt risiko for større gastrointestinale blødninger (se tabell 2 ovenfor og pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Samtidig bruk av dabigatraneteksilat og svake til moderate P-glykoprotein (P-gp)-hemmere, dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil

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

Dosereduksjon anbefales for pasienter som får samtidig behandling med verapamil (se tabell 2 ovenfor og pkt. 4.4 og 4.5). I dette tilfelle skal dabigatraneteksilat og verapamil tas på samme tidspunkt.

Kroppsvekt

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2), men nøye klinisk overvåking anbefales hos pasienter med kroppsvekt <50 kg (se pkt. 4.4).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

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

Behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatrike pasienter

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

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

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

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

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

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

71 til <81	8 til <18	300	600
>81	10 til <18	300	600

Enkelt doser som krever kombinasjoner av mer enn én kapsel:

- 300 mg: to 150 mg kapsler eller
fire 75 mg kapsler
- 260 mg: én 110 mg pluss én 150 mg kapsel eller
én 110 mg pluss to 75 mg kapsler
- 220 mg: to 110 mg kapsler
- 185 mg: én 75 mg pluss én 110 mg kapsel
- 150 mg: én 150 mg kapsel eller
to 75 mg kapsler

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling

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

Dabigatraneteksilat er kontraindisert hos pediatrike pasienter med eGFR <50 ml/minutt/1,73 m² (se pkt. 4.3).

Pasienter med eGFR ≥50 ml/minutt/1,73 m² bør behandles med dosen angitt i tabell 4.

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

Behandlingsvarighet

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

Glemt dose

En glemt dose dabigatraneteksilat kan tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Fra 6 timer og frem til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelates.

Det må aldri tas dobbel dose som erstatning for glemte enkelt doser.

Seponering av dabigatraneteksilat

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

Bytte

Fra dabigatraneteksilatbehandling til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og dabigatraneteksilat bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra dabigatraneteksilat til vitamin K-antagonist (VKA):

Pasienter bør starte med VKA 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Siden dabigatraneteksilat kan påvirke internasjonal normalisert ratio (INR), vil INR bedre reflektere effekt av VKA først etter at dabigatraneteksilat har vært seponert i minst 2 dager. Inntil da bør INR tolkes med forsiktighet.

Fra VKA til dabigatraneteksilat:

VKA bør stoppes. Dabigatraneteksilat kan gis når INR er $<2,0$.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oral bruk.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL <30 ml/min) hos voksne pasienter
- eGFR <50 ml/minutt/1,73 m² hos pediatriske pasienter
- Aktiv, klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig gastrointestinalsår, maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig hjerne- eller spinalskade, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin osv), heparinderivater (fondaparinux osv), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apiksaban osv) unntatt i spesielle situasjoner. Dette omfatter bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent eller når UFH gis under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.5).
- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron og den faste dosekombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

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

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

I kliniske studier var dabigatraneteksilat forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger (GI). En økt risiko ble sett hos eldre (≥ 75 år) for doseregimet med 150 mg to ganger daglig. Ytterligere risikofaktorer (se også tabell 5) omfatter samtidig behandling med plateaggregasjonshekkere som klopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID), likedan øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal reflukssykdom.

Risikofaktorer

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

Tabell 5: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

	Risikofaktor
Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 år
Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	<p><u>I stor grad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • moderat nedsatt nyrefunksjon hos voksne pasienter (30-50 ml/min CrCL) • sterke P-gp-hekkere (se pkt. 4.3 og 4.5) • samtidig behandling med svake til moderate P-gp-hekkere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og tikagrelor, se pkt. 4.5) <p><u>I mindre grad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lav kroppsvekt (<50 kg) hos voksne pasienter
Farmakodynamiske interaksjoner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA og andre plateaggregasjonshekkere, som f.eks. klopidogrel • NSAIDs • 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

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

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

Forholdsregler og håndtering av blødningsrisikoen

For håndtering av blødningskomplikasjoner, se også pkt. 4.9.

Nytte-risikovurdering

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

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

Nøye klinisk overvåkning

Nøye observasjon for å se etter tegn til blødning eller anemi anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved flere risikofaktorer (se tabell 5 over). Det bør utvises spesiell forsiktighet når dabigatraneteksilat administreres samtidig med verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp-hemmere) og spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med redusert nyrefunksjon (se pkt. 4.5).

Nøye observasjon for å se etter tegn til blødning anbefales hos pasienter som samtidig behandles med NSAID (se pkt. 4.5).

Seponering av dabigatraneteksilat

Pasienter som utvikler akutt nyresvikt, må seponere dabigatraneteksilat (se også pkt. 4.3).

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

Bruk av protonpumpehemmere

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

Laboratorieparametere for koagulasjon

Selv om det generelt ikke er nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjon ved bruk av dette legemidlet, kan imidlertid måling av antikoagulasjonseffekten av dabigatran være nyttig for å avdekke for stor eksponering av dabigatran i nærvær av ytterligere risikofaktorer.

Fortynnet trombotest (dTT), ecarin clotting time (ECT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) kan gi nyttig informasjon, men resultatene bør tolkes med forsiktighet på grunn av variabilitet mellom testene (se pkt. 5.1). Internasjonal normalisert ratio (INR) er upålitelig hos pasienter behandlet med dabigatraneteksilat, og falske positive forhøyede INR-verdier er blitt rapportert. Måling av INR bør derfor ikke utføres.

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

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

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

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

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

Kirurgi og intervensjoner

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

Pasienter kan fortsette behandling med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Det er ingen tilgjengelige data for 110 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig hos pasienter som gjennomgår kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.2).

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

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

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

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

Subakutt kirurgi / intervensjoner

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

Elektiv kirurgi

Dersom det er mulig, bør dabigatraneteksilat seponeres minst 24 timer før invasive eller kirurgiske prosedyrer. Hos pasienter med høyere blødningsrisiko, eller ved større inngrep der det kan være påkrevet med fullstendig hemostase, bør det vurderes å seponere dabigatraneteksilat 2-4 dager før kirurgi.

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

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

Nyrefunksjon (CrCL i ml/min)	Estimert halveringstid (timer)	Dabigatraneteksilat bør seponeres før elektiv kirurgi	
		Høy blødningsrisiko eller større inngrep	Standard risiko
≥ 80	~ 13	2 dager før	24 timer før
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 dager før	1-2 dager før

≥ 30-< 50	~ 18	4 dager før	2-3 dager før (>48 timer)
-----------	------	-------------	---------------------------

Tabell 8 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for pediatriske pasienter.

Tabell 8 Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for pediatriske pasienter

Nyrefunksjon (eGFR i ml/min/1,73m ²)	Seponer dabigatran før elektiv kirurgi
>80	24 timer før
50–80	2 dager før
<50	Disse pasientene har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.3).

Spinal anestesi / epidural anestesi / lumbalpunksjon

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

Postoperativ fase

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

Pasienter med risiko for blødning eller overeksponering, særlig pasienter med redusert nyrefunksjon (se også tabell 5) bør behandles med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

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

Hoftefrakturkirurgi

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Interaksjon med legemidler som induserer P-gp

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

Pasienter med antifosfolipidsyndrom

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

Hjerteinfarkt (MI)

I fase III-studien RE-LY (forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, se pkt. 5.1) var årlig forekomst av hjerteinfarkt 0,82; 0,81 og 0,64 % for henholdsvis dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig, dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig og warfarin; en økning i relativ risiko for dabigatran på 29 % og 27 % sammenlignet med warfarin. Følgende undergrupper hadde høyest absolutt risiko for hjerteinfarkt og lik relativ risiko uavhengig av behandlingsarm: pasienter med tidligere hjerteinfarkt, pasienter ≥ 65 år med enten diabetes eller koronarsykdom, pasienter med venstre ventrikkle ejeksjonsfraksjon < 40 %, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Høyere risiko for hjerteinfarkt ble dessuten observert hos pasienter med samtidig bruk av ASA og klopidoogrel eller klopidoogrel alene.

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

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

Pasienter med aktiv cancer (DVT/LE, VTE hos pediatrike pasienter)

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

Pediatrik populasjon

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Transportinteraksjoner

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

Hvis ikke annet er spesifikt beskrevet, er nøye klinisk overvåkning (som ser etter tegn til blødning eller anemi) påkrevet når dabigatran er administrert samtidig med sterke P-gp-hemmere. Dosereduksjoner kan være påkrevet ved kombinasjon med enkelte P-gp-hemmere (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tabell 9: Transportinteraksjoner

<u>P-gp-hemmere</u>
<i>Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3)</i>

Ketokonazol	Ketokonazol økte den totale dabigatran AUC _{0-∞} og C _{max} med henholdsvis 2,38 ganger og 2,35 ganger etter en oral enkeltdose på 400 mg, og med 2,53 ganger og 2,49 ganger etter multipl oral dosering av 400 mg ketokonazol én gang daglig.
Dronedaron	Da dabigatraneteksilat og dronedaron ble gitt på samme tidspunkt, økte den totale dabigatran AUC _{0-∞} og C _{max} henholdsvis ca. 2,4 ganger og 2,3 ganger etter multipl dosering av 400 mg dronedaron to ganger daglig, og henholdsvis ca. 2,1 ganger og 1,9 ganger etter en enkeltdose på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Basert på <i>in vitro</i> resultater kan lignende effekt som med ketokonazol forventes.
Glekaprevir/pibrentasvir	Samtidig bruk av dabigatraneteksilat med den faste dosekombinasjonen av P-gp-hemmerne glekaprevir/pibrentasvir er vist å øke eksponering for dabigatran og kan øke blødningsrisikoen.
<i>Samtidig bruk er ikke anbefalt</i>	
Takrolimus	Takrolimus har <i>in vitro</i> 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.
<i>Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.2 og 4.4)</i>	
Verapamil	Da dabigatraneteksilat (150 mg) ble gitt sammen med oralt verapamil, økte C _{max} og AUC for dabigatran, men størrelsen av denne endringen varierer avhengig av tidspunkt for administrering og verapamilformulering (se pkt. 4.2 og 4.4). Den største økningen i dabigatraneksponering ble observert med første dose av en verapamilformulering med rask frisetting gitt en time før inntak av dabigatraneteksilat (økning i C _{max} med ca. 2,8 ganger og AUC med ca. 2,5 ganger). Denne effekten avtok progressivt med administrering av en depotformulering (økning i C _{max} med ca. 1,9 ganger og AUC med ca. 1,7 ganger) eller multiple doser verapamil (økning i C _{max} med ca. 1,6 ganger og AUC med ca. 1,5 ganger). Ingen betydningsfull interaksjon ble observert da verapamil ble gitt 2 timer etter dabigatraneteksilat (økning i C _{max} med ca. 1,1 ganger og AUC med ca. 1,2 ganger). Dette forklares med fullstendig absorpsjon av dabigatran etter 2 timer.
Amiodaron	Da dabigatraneteksilat ble gitt sammen med én enkelt oral dose på 600 mg amiodaron, forble absorpsjonsgraden og -hastigheten av amiodaron og dets aktive metabolitt DEA i alt vesentlig uforandret. Dabigatran AUC og C _{max} økte med henholdsvis ca. 1,6 ganger og 1,5 ganger. På bakgrunn av den lange halveringstiden for amiodaron kan muligheten for en interaksjon vedvare i uker etter at amiodaron er seponert (se pkt. 4.2 og 4.4).
Kinidin	Kinidin 200 mg ble gitt hver andre time opp til en total dose på 1000 mg. Dabigatraneteksilat ble gitt to ganger daglig i tre påfølgende dager, den tredje dagen med eller uten kinidin. Dabigatran AUC _{t,ss} og C _{max,ss} økte gjennomsnittlig med henholdsvis 1,53 ganger og 1,56 ganger ved samtidig behandling med kinidin (se pkt. 4.2 og 4.4).
Klaritromycin	Da klaritromycin (500 mg to ganger daglig) ble gitt sammen med dabigatraneteksilat til friske frivillige, ble det observert en økning i AUC på ca. 1,19 ganger og C _{max} på ca. 1,15 ganger.

Tikagrelor	<p>Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en støtdose på 180 mg tikagrelor, økte dabigatran AUC og C_{max} henholdsvis 1,73 ganger og 1,95 ganger. Ved gjentatte doser tikagrelor 90 mg to ganger daglig økte dabigatraneksponeringen henholdsvis 1,56 ganger og 1,46 ganger for C_{max} og AUC.</p> <p>Samtidig administrering av en støtdose på 180 mg tikagrelor og 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady-state) økte dabigatran AUC_{τ,ss} og $C_{max,ss}$ med henholdsvis 1,49 ganger og 1,65 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Når en støtdose på 180 mg tikagrelor ble gitt 2 timer etter 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady-state), var økningen av dabigatran AUC_{τ,ss} og $C_{max,ss}$ redusert til henholdsvis 1,27 ganger og 1,23 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Et slikt forskjøvet inntak er den anbefalte administrasjonsmåten for start av tikagrelor med en støtdose.</p> <p>Samtidig administrering av 90 mg tikagrelor to 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.</p>
Posakonazol	Posakonazol hemmer også P-gp til en viss grad, men er ikke blitt klinisk undersøkt. Forsiktighet bør utvises når dabigatraneteksilat administreres sammen med posakonazol.
<u>P-gp-indusere</u>	
<i>Samtidig bruk bør unngås.</i>	
f.eks. rifampicin, johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin eller fenytoin)	<p>Samtidig administrering er forventet å redusere dabigatrankonsentrasjoner.</p> <p>Predosering av induseren rifampicin 600 mg én gang daglig i 7 dager reduserte total toppkonsentrasjon og total eksponering for dabigatran med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den induserende effekten avtok og resulterte i en dabigatraneksponering nær referanseområdet pr. dag 7 etter avsluttet rifampicinbehandling. Ingen økning i biotilgjengelighet ble observert etter ytterligere 7 dager.</p>
<u>Proteasehemmere slik som ritonavir</u>	
<i>Samtidig bruk er ikke anbefalt</i>	
f.eks. ritonavir og dets kombinasjoner med andre proteasehemmere	Disse påvirker P-gp (enten som hemmer eller induser). Disse er ikke blitt undersøkt og anbefales derfor ikke ved samtidig behandling med dabigatraneteksilat.
<u>P-gp-substrat</u>	
Digoksin	I en studie med 24 friske personer, hvor dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med digoksin, ble ingen endringer for digoksin og ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen for dabigatran sett.

Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

Det foreligger ingen eller kun begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med dabigatraneteksilat: antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (LMWH) og heparinderivater (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, tikagrelor, dekstran og sulfipyrazon (se pkt. 4.4).

Data fra fase III-studien RE-LY (se pkt. 5.1) viste at samtidig bruk av andre orale og parenterale antikoagulantia økte hyppigheten av større blødninger med omtrent 2,5 ganger både med dabigatraneteksilat og warfarin. Hovedsakelig var dette relatert til tilfeller der man byttet fra et antikoagulantium til et annet (se pkt. 4.3). De ble også vist at samtidig bruk av platehemmere, ASA eller klopido­grel omtrent doblet hyppigheten av større blødninger både med dabigatraneteksilat og warfarin (se pkt. 4.4).

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

Tabell 10: Interaksjoner med antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

NSAIDs	NSAIDs gitt som korttids smertebehandling har vist seg å ikke være forbundet med økt blødningsrisiko i kombinasjon med dabigatraneteksilat. Ved kronisk bruk i RE-LY-studien økte NSAIDs blødningsrisikoen med ca. 50 % både for dabigatraneteksilat og warfarin.
Klopido­grel	Hos unge friske mannlige frivillige ble det ikke noen ytterligere forlengelse av kapillær blødningstid ved samtidig administrering av dabigatraneteksilat og klopido­grel sammenlignet med klopido­grel monoterapi. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ og koagulasjonsmålinger for effekt av dabigatran eller plateaggregasjonshemming som mål for effekt av klopido­grel, forble hovedsakelig uforandret ved sammenligning av kombinert behandling og de respektive monoterapier. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ økte 30-40 % med støtdose klopido­grel henholdsvis 300 eller 600 mg (se pkt. 4.4).
ASA	Samtidig administrering av ASA og 150 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig kan gi økt blødningsrisiko fra 12 % til 18 % og 24 % med henholdsvis 81 mg og 325 mg ASA (se pkt. 4.4).
LMWH	Samtidig bruk av lavmolekylære hepariner som enoksaparin og dabigatraneteksilat er ikke blitt spesifikt undersøkt. Etter bytte fra 3 dagers subkutan behandling med enoksaparin 40 mg én gang daglig, var dabigatraneksponeringen 24 timer etter siste enoksaparin­dose litt lavere enn etter administrering av dabigatraneteksilat alene (220 mg enkel­dose). Høyere anti-FXa/FIIa-aktivitet ble observert etter administrering av dabigatraneteksilat med forbehandling med enoksaparin sammenlignet med aktiviteten etter behandling med dabigatraneteksilat alene. Man anser dette for å være en overføringseffekt av enoksaparinbehandling og betraktes ikke som klinisk signifikant. Andre dabigatran-relaterte antikoagulasjonstester ble ikke signifikant endret av forbehandling med enoksaparin.

Andre interaksjoner

Tabell 11: Andre interaksjoner

<u>Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)</u>	
SSRIs, SNRIs	SSRI og SNRI økte blødningsrisiko i RE-LY i alle behandlingsgruppene.
<u>Substanser som påvirker gastrisk pH</u>	
Pantoprazol	Ved samtidig administrering av Dabigatran etexilate og pantoprazol ble det sett en reduksjon av AUC for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med Dabigatran etexilate i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling syntes ikke å redusere effekten av Dabigatran etexilate.

Ranitidin	Ranitidin gitt sammen med dabigatraneteksilat hadde ingen klinisk relevant effekt på absorpsjonsgraden av dabigatran.
-----------	---

Interaksjoner forbundet med dabigatraneteksilat eller dabigatrans metabolske profil

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av Dabigatran etexilate hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Dabigatran etexilate skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

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

Fertilitet

Ingen tilgjengelige humane data.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

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

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

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

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

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

Bivirkningstabell

Tabell 12 viser bivirkninger identifisert fra studier og data etter markedsføring ved indikasjonene forebyggelse av primær VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi, forebyggelse av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE-behandling og DVT/LEprofylakse. De er klassifisert etter organklassesystem 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 12: Bivirkninger

Organklassesystem/foretrukket betegnelse	Frekvens		
	Forebyggelse av primær VTE etter hofte eller kneprotesekirurgi	Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer	DVT/LE-behandling og DVT/LE-profylakse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Redusert hemoglobin	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Trombocytopeni	Sjeldne	Mindre vanlige	Sjeldne
Redusert hematokrit	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Nøytropeni	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Agranulocytose	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			
Legemiddeloverfølsomhet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Utslett	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Pruritus	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Angioødem	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Urtikaria	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Bronkospasme	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Neurologiske sykdommer			

Intrakraniell blødning	Sjeldne	Mindre vanlige	Sjeldne
Karsykdommer			
Hematom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning fra sår	Mindre vanlige	-	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Epistakse	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hemoptyse	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer			
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Abdominal smerte	Sjeldne	Vanlige	Mindre vanlige
Diaré	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Dyspepsi	Sjeldne	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Rektal blødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Hemoroideblødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofagitt	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Oppkast	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Dysfagi	Sjeldne	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier			
Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester	Vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ALAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ASAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Økte leverenzzymer	Mindre vanlige	Sjeldne	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer			
Hudblødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Alopeci	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Hemartrose	Mindre vanlige	Sjeldne	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
Urogenital blødning, inkludert hematuri	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Blødning på injeksjonsstedet	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Blødning på kateterstedet	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Blodig væsning	Sjeldne	-	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			
Traumatisk blødning	Mindre vanlige	Sjeldne	Mindre vanlige
Blødning ved snittstedet	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Postoperativt hematom	Mindre vanlige	-	-

Postoperativ blødning	Mindre vanlige	-	
Postoperativ anemi	Sjeldne	-	-
Postoperativ væsning	Mindre vanlige	-	-
Sårsekresjon	Mindre vanlige	-	-
Kirurgiske og medisinske prosedyrer			
Sårdrenering	Sjeldne	-	-
Postoperativ drenering	Sjeldne	-	-

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødningsreaksjoner

På grunn av den farmakologiske virkemåten kan bruk av dabigatraneteksilat forbindes med en økt risiko for skjult eller åpenbar blødning fra et hvilket som helst vev eller organ. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert fatalt utfall) vil variere ut fra lokalisasjon og graden eller utstrekningen av blødningen og/eller anemien. I de kliniske studiene ble blødning i slimhinner (f.eks. gastrointestinal, urogenital) sett oftere ved langvarig behandling med dabigatraneteksilat sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk observasjon er det derfor nyttig med laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit for å avdekke skjult blødning. Risikoen for blødninger kan være større i enkelte pasientgrupper, f.eks. pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og/eller pasienter som får samtidig behandling som påvirker hemostasen eller sterke P-gp-hemmere (se pkt. 4.4 Blødningsrisiko). Blødningskomplikasjoner kan vises som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk.

Kjente blødningskomplikasjoner, slik som kompartmentsyndrom og akutt nyresvikt på grunn av hypoperfusjon og antikoagulantrelatert nefropati hos pasienter med predisponerende risikofaktorer, er blitt rapportert for dabigatraneteksilat. Derfor må muligheten for blødning vurderes ved evaluering av tilstanden hos enhver antikoagulert pasient. For voksne pasienter er et spesifikt reverserende middel for dabigatran, idarucizumab, tilgjengelig i tilfelle ukontrollerbar blødning oppstår (se pkt. 4.9).

Primær forebygging av VTE ved ortopedisk kirurgi

Tabell 13 viser antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning i behandlingsperioden i de to pivotale kliniske utprøvingene av VTE-profylakse, etter dose.

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

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

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

Tabell 14 viser blødningshendelser angitt som større blødninger og enhver blødning i den pivotale studien som undersøker forebygging av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer.

Tabell 14: Blødningshendelser i en studie som undersøker forebygging av tromboembolisk slag

og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer

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

Pasienter som ble randomisert til dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig eller 150 mg to ganger daglig, hadde signifikant lavere risiko for livstruende og intrakranielle blødninger sammenlignet med warfarin [$p < 0,05$]. Det totale antall blødninger var også statistisk signifikant redusert hos pasienter som fikk disse to dosene dabigatraneteksilat. Pasienter randomisert til dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig, hadde signifikant lavere risiko for større blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 0,81 [$p=0,0027$]). Pasienter randomisert til dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig, hadde signifikant høyere risiko for større GI-blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 1,48 [$p=0,0005$]), som primært ble observert hos pasienter ≥ 75 år. Den kliniske nytteverdien av dabigatran for forebygging av slag og systemisk embolisme og redusert risiko for intrakraniell blødning sammenlignet med warfarin er opprettholdt på tvers av individuelle undergrupper, som f.eks. nedsatt nyrefunksjon, alder, samtidig behandling med legemidler som plateaggregasjonshekkere og P-gp-hemmere. Noen pasientundergrupper har økt risiko for større blødninger ved antikoagulasjonsbehandling, men den økte blødningsrisikoen for dabigatran skyldes GI-blødning som vanligvis observeres innen de første 3-6 månedene etter oppstart av dabigatraneteksilatbehandling.

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

Tabell 15 viser blødningshendelser i de samlede pivotale studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av DVT og LE. I de samlede studiene var forekomsten av de primære sikkerhetsendepunktene større blødning, større eller klinisk relevant blødning og enhver blødning i dabigatraneteksilatgruppen signifikant lavere enn i warfaringruppen ved en nominell alfaverdi på 5 %.

Tabell 15: Blødningshendelser i studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av DVT og LE

	Dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig	Warfarin	Hazard ratio vs. warfarin (95 % konfidensintervall)
Pasienter inkludert i sikkerhetsanalysen	2456	2462	
Større blødningshendelser	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniell blødning	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Større GI-blødning	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Livstruende blødning	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)

Større blødningshendelser / klinisk relevante blødninger	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Enhver blødning	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Enhver GI-blødning	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

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

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

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

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

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

Tabell 17 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av DVT og LE. Forekomsten av kombinasjonen større blødninger / klinisk relevante blødninger og forekomsten av enhver blødning, var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk placebo sammenlignet med de som fikk dabigatraneteksilat.

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

	Dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig	Placebo	Hazard ratio vs. placebo (95 % konfidensintervall)
Behandlede pasienter	684	659	
Større blødningshendelser	2 (0,3 %)	0	Kan ikke beregnes*
Intrakraniell blødning	0	0	Kan ikke beregnes*
Større GI-blødning	2 (0,3 %)	0	Kan ikke

			beregnes*
Livstruende blødning	0	0	Kan ikke beregnes*
Større blødningshendelser / klinisk relevante blødninger	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Enhver blødning	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Enhver GI-blødning	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

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

Agranulocytose og nøytropeni

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

Bivirkningstabell

Tabell 18 viser bivirkningene identifisert fra studiene på behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter. De er klassifisert etter organklasser 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 18: Bivirkninger

	Frekvens
Organklasser/foretrukket betegnelse	behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Anemi	Vanlige
Redusert hemoglobin	Mindre vanlige
Trombocytopeni	Vanlige
Redusert hematokrit	Mindre vanlige
Nøytropeni	Mindre vanlige
Agranulocytose	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	

Legemiddeloverfølsomhet	Mindre vanlige
Utslett	Vanlige
Pruritus	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
Angioødem	Ikke kjent
Urtikaria	Vanlige
Bronkospasme	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	
Intrakraniell blødning	Mindre vanlige
Karsykdommer	
Hematom	Vanlige
Blødning	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Epistakse	Vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige
Abdominal smerte	Mindre vanlige
Diaré	Vanlige
Dyspepsi	Vanlige
Kvalme	Vanlige
Rektal blødning	Mindre vanlige
Hemoroideblødning	Ikke kjent
Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Ikke kjent
Gastroøsofagitt	Mindre vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	Vanlige
Oppkast	Vanlige
Dysfagi	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	
Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester	Ikke kjent
Forhøyet ALAT	Mindre vanlige
Forhøyet ASAT	Mindre vanlige
Økte leverenzzymer	Vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Hudblødning	Mindre vanlige
Alopesi	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Hemartrose	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	
Urogenital blødning, inkludert hematuri	Mindre vanlige

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Blødning på injeksjonsstedet	Ikke kjent
Blødning på kateterstedet	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Traumatisk blødning	Mindre vanlige
Blødning ved snittstedet	Ikke kjent

Blødningsreaksjoner

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [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 forutsi når visse dabigatran-nivåer vil bli nådd (se pkt. 5.1), også ved tilleggsprosedyrer som dialyse.

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av dabigatraneteksilatbehandling. Siden dabigatran hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene må adekvat diurese opprettholdes. Siden proteinbindingen er lav kan dabigatran fjernes ved dialyse. Det finnes begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske studier (se pkt. 5.2).

Håndtering av blødningskomplikasjoner

Ved blødningskomplikasjoner må dabigatraneteksilatbehandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Avhengig av den kliniske situasjonen skal passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodvolumerstatning utføres etter forskriverens skjønn. I situasjoner der det er påkrevet med rask reversering av antikoagulasjonseffekten av dabigatran er det spesifikke reverserende midlet (idarusizumab) som motvirker den farmakodynamiske effekten av dabigatran, tilgjengelig for voksne pasienter. Effekt og sikkerhet av idarusizumab har ikke blitt fastslått hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4).

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

langtidsvirkende platehemmere bør administrering av blodplatekonsentrat også overveies. All symptomatisk behandling bør gis ut fra klinisk vurdering.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Dabigatraneteksilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet. Etter oral administrering absorberes dabigatraneteksilat raskt og omdannes til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel direkte trombinhemmer og står for hovedaktiviteten i plasma. Siden trombin (serinprotease) muliggjør omdannelsen av fibrinogen til fibrin i koagulasjonskaskaden, vil en hemming av trombin forebygge utviklingen av tromber. Dabigatran hemmer fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggregasjon.

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

aPTT-testen er lett tilgjengelig og gir en tilnærmet indikasjon av antikoagulasjonsintensiteten som oppnås med dabigatran. aPTT-testen har imidlertid begrenset sensitivitet og er ikke egnet for nøyaktig kvantifisering av antikoagulerende effekt, spesielt ved høye plasmakonsentrasjoner av dabigatran. Selv om høye aPTT-verdier bør tolkes med forsiktighet, indikerer en høy aPTT-verdi at pasienten er antikoagulert.

Generelt kan man anta at målingene av antikoagulasjonsaktivitet kan reflektere dabigatrannivåer og gi en veiledning for vurdering av blødningsrisiko, dvs. mer enn 90. persentilen av dabigatran bunnkonsentrasjon eller en koagulasjonsundersøkelse som aPTT målt ved bunnkonsentrasjon (se pkt. 4.4, tabell 6 for aPTT-terskelverdier) regnes som assosiert med økt blødningsrisiko.

Primær forebygging av VTE ved ortopedisk kirurgi

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

slutten av doseringsintervallet (dvs. 24 timer etter dabigatrandose på 220 mg), var i gjennomsnitt 22,0 ng/ml, med intervall på 13,0-35,7 ng/ml (25.-75. persentil).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hos pasienter som behandles for 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 VTE etter større leddprotesekirurgi

I 2 store randomiserte, parallellgruppe, dobbelblinde dosebekreftende kliniske studier fikk pasienter som gjennomgikk større elektive ortopediske inngrep (én studie av kneprotesekirurgi og én av hofteprotesekirurgi), 75 mg eller 110 mg dabigatraneteksilat innen 1-4 timer etter inngrepet og deretter 150 mg eller 220 mg én gang daglig, ved etablert hemostase, eller enoksaparin 40 mg dagen før inngrepet og deretter daglig. I RE-MODEL-studien (kneprotese) varte behandlingen 6-10 dager og i RE-NOVATE-studien (hofteprotese) 28-35 dager. Totalt ble henholdsvis 2076 (kne) og 3494 (hofte) pasienter behandlet.

Samlet forekomst av VTE (inkludert lungeembolisme (LE), proksimal og distal dyp venetrombose (DVT), både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutinevenografi) og mortalitet av alle årsaker utgjorde det primære endepunktet for begge studier. Samlet forekomst av større VTE (inkludert LE og proksimal DVT, både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutinevenografi) og VTE-relatert mortalitet var det sekundære endepunktet og anses å ha bedre klinisk relevans. Begge studiene viste at den antitrombotiske effekten av 220 mg og 150 mg dabigatraneteksilat var statistisk non-inferior til effekten av enoksaparin med hensyn til total VTE og mortalitet av alle årsaker. Punkttestimatet for forekomsten av større VTE og VTE-relatert mortalitet for 150 mg dosen var litt dårligere enn enoksaparin (tabell 19). Bedre resultater ble sett for 220 mg dosen hvor punkttestimatet for større VTE var litt bedre enn enoksaparin (tabell 19).

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

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

I pasientpopulasjonen i RE-MODEL- og RE-NOVATE-studiene (5539 behandlede pasienter) hadde 51 % samtidig hypertensjon, 9 % samtidig diabetes, 9 % samtidig koronarsykdom og 20 % hadde venøs insuffisiens i anamnesen. Ingen av disse sykdommene ble vist å påvirke effekten av dabigatran på 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 19.

Data for endepunktene total VTE og mortalitet av alle årsaker er vist i tabell 20.

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

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

Studie	Dabigatraneteksilat 220 mg én gang daglig	Dabigatraneteksilat 150 mg én gang daglig	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			

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

Tabell 20: Analyse av total VTE og mortalitet av alle årsaker i behandlingsperioden i RENOVATE- og RE-MODEL-studiene ved ortopediske kirurgiske inngrep

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

Tabell 21: Større blødninger (MBE) ved hver behandling i RE-MODEL og RENOVATE-studiene

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

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

Den kliniske evidensen for effekten av dabigatraneteksilat kommer fra RE-LY-studien (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy). RE-LY var en multisenter, multinasjonal, randomisert, parallellgruppestudie som sammenlignet to blindede doser dabigatraneteksilat (110 mg

og 150 mg to ganger daglig) med åpen warfarinbehandling hos pasienter med atrieflimmer og moderat til høy risiko for slag og systemisk embolisme. Hovedhensikten med studien var å fastslå om dabigatraneteksilat var non-inferior til warfarin for reduksjon av de kombinerte endepunktene slag og systemisk embolisme. En statistisk superiority-analyse ble også gjennomført.

I RE-LY-studien ble det randomisert totalt 18 113 pasienter med en gjennomsnittsalder på 71,5 år og en gjennomsnittlig CHADS₂-skår på 2,1. Pasientpopulasjonen besto av 64 % menn, 70 % hvite og 16 % asiater. For pasienter randomisert til warfarin var den gjennomsnittlige tiden i terapeutisk område (TTR) (INR 2-3) 64,4 % (median TTR 67 %).

RE-LY-studien viste at 110 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig er non-inferior til warfarin i 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 fordelene ved dabigatraneteksilat avta i forhold til warfarin.

Tabell 22-24 viser nøkkelresultater i hele populasjonen:

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

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

% refererer til årlige hendelsesrate

Tabell 23: Analyse av første tilfelle av iskemisk eller hemorragisk slag i RE-LY-studien

	Dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig	Dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig	Warfarin
Randomiserte pasienter	6015	6076	6022
Slag			
Forekomst (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % KI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-verdi	0,3553	0,0001	
Systemisk embolisme			
Forekomst (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % KI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	

p-verdi	0,3099	0,1582	
Iskemisk slag			
Forekomst (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % KI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-verdi	0,3138	0,0351	
Hemorragisk slag			
Forekomst (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % KI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-verdi	0,0001	< 0,0001	

% refererer til årlige hendelsesrate

Tabell 24: Analyse av total- og kardiovaskulær overlevelse i RE-LY-studien

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

% refererer til årlig hendelsesratio

Tabell 25-26 angir resultater av primært effekt- og sikkerhetsendepunkt i relevante underpopulasjoner:

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

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

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

≥80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)
-----	-------------------	-------------------

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

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

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

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

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

I løpet av de 2,5 ekstra behandlingårene i RELY-ABLE, med maksimal eksponering i over 6 år (total eksponering i RE-LY + RELY-ABLE), ble langtidssikkerhetsprofilen for dabigatraneteksilat bekreftet for begge studiedoser, 110 mg to ganger daglig og 150 mg to ganger daglig. Ingen nye sikkerhetsfunn ble observert. Forekomsten av hendelser, inkludert større og andre blødningshendelser, var overensstemmende med det som ble sett i RE-LY.

Data fra ikke-intervensjonsstudier

I en ikke-intervensjonsstudie (GLORIA-AF) ble det prospektivt samlet inn (i studiens andre del) data vedrørende sikkerhet og effekt hos nydiagnostiserte pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer behandlet i vanlig praksis. Studien inkluderte 4859 pasienter på dabigatraneteksilat (55 % behandlet med 150 mg to ganger daglig, 43 % behandlet med 110 mg to ganger daglig, 2 % behandlet med 75 mg to ganger daglig). Pasientene ble fulgt opp i 2 år. Gjennomsnittlig CHADS₂- og HAS-BLED-verdier var henholdsvis 1,9 og 1,2. Gjennomsnittlig oppfølgingstid på behandling var 18,3 måneder. Større blødninger forekom hos 0,97 per 100 pasientår. Livstruende blødning ble rapportert hos 0,46 per 100 pasientår, intrakraniell blødning hos 0,17 per 100 pasientår og gastrointestinal blødning hos 0,60 per 100 pasientår. Slag forekom hos 0,65 per 100 pasientår.

I en ikke-intervensjonsstudie [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] med flere enn 134 000 eldre pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer i USA (som bidro med en behandlingstid på over 37 500 pasientår) ble dessuten dabigatraneteksilat (84 % av pasientene behandlet med 150 mg to ganger daglig, 16 % av pasientene ble behandlet med 75 mg to ganger daglig) assosiert med en redusert risiko for iskemisk slag (hazard ratio 0,80, 95 % konfidensintervall [KI] 0,67-0,96), intrakraniell blødning (hazard ratio 0,34, KI 0,26-0,46) og mortalitet (hazard ratio 0,86, KI 0,77-0,96) og økt risiko for gastrointestinal blødning (hazard ratio 1,28, KI 1,14-1,44) sammenlignet med warfarin. Det ble ikke funnet noen forskjell for større blødninger (hazard ratio 0,97, KI 0,88-1,07).

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

Pasienter som har fått utført perkutan koronar intervensjon (PCI) med stenting

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabell 27: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for studiene RE-COVER og RE-COVER II samlet

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

Forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE-profylakse)

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

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

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

Tabell 28: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for RE-MEDY-studien

	Dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig	Warfarin
Behandlede pasienter	1430	1426
Residiverende symptomatisk VTE og VTE-relaterte dødsfall	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % konfidensintervall)	1,44 (0,78; 2,64)	
Non-inferioritet margin	2,85	
Pasienter med hendelse ved 18 måneder	22	17
Kumulativ risiko ved 18 måneder (%)	1,7	1,4
Risikodifferanse vs. warfarin (%)	0,4	
95 % 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 dabigatraneteksilatets 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 overvåking.

RE-SONATE viste at behandling med dabigatraneteksilat var bedre enn placebo til forebyggelse av residiverende, symptomatisk DVT/LE-hendelser inkludert uforklarlige dødsfall, med en risikoreduksjon fra 5,6 % til 0,4 % (relativ risikoreduksjon 92 % basert på hazard ratio) i behandlingsperioden ($p < 0,0001$). Alle sekundære analyser og sensitivitetsanalyser av det primære endepunkt og alle sekundære endepunkt viste at dabigatraneteksilat var bedre enn placebo. Studien inkluderte en 12 måneder observasjonsperiode etter avsluttet behandling. Etter seponering av studiemedisinen, vedvarte effekten til slutten av oppfølgingsperioden, noe som indikerer at den initiale behandlingseffekten av dabigatraneteksilat ble opprettholdt. Ingen rebound-effekt ble observert. Ved slutten av oppfølgingsperioden var VTE-hendelser hos pasienter behandlet med dabigatraneteksilat 6,9 % versus 10,7 % i placebogruppen (hazard ratio 0,61 (95 % KI 0,42, 0,88), $p=0,0082$).

Tabell 29: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for RE-SONATE-studien

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

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

En fase II-studie har undersøkt dabigatraneteksilat og warfarin hos totalt 252 pasienter som nylig har fått operert inn kunstig hjerteklaff (dvs. i løpet av det gjeldende sykehusoppholdet), og hos pasienter

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

Pediatrik populasjon

Kliniske studier av forebygging av VTE etter større leddprotesekirurgi

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

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

Behandling av VTE og forebygging av residiverende VTE hos pediatrike pasienter

DIVERSITY-studien ble utført for å vise effekt og sikkerhet av behandling med dabigatraneteksilat sammenlignet med standardbehandling ved VTE hos pediatrike pasienter fra fødsel til <18 år. Studien ble designet som en åpen, randomisert, non-inferiority parallellgruppestudie. Pasientene ble randomisert i henhold til en 2:1-plan til enten en alderstilpasset formulering (kapsler, drasjert granulat eller mikstur) med dabigatraneteksilat (doser tilpasset alder og vekt) eller standardbehandling som besto av lavmolekylære hepariner (LMWH) eller vitamin K-antagonister (VKA) eller fondaparinux (1 pasient på 12 år). Det primære endepunktet var et komposittendepunkt av pasienter med fullstendig trombeopløsning, fravær av residiverende VTE og fravær av mortalitet knyttet til VTE. Eksklusjonskriteriene inkluderte aktiv meningitt, encefalitt og intrakraniell abscess.

Totalt 267 pasienter ble randomisert. Av disse ble 176 pasienter behandlet med dabigatraneteksilat og 90 pasienter i henhold til standardbehandling (1 randomisert pasient ble ikke behandlet). 168 pasienter var 12 til <18 år, 64 pasienter var 2 til <12 år og 35 pasienter var yngre enn 2 år.

Av de 267 randomisert pasientene oppfylte 81 pasienter (45,8 %) i dabigatraneteksilat-gruppen og 38 pasienter (42,2 %) i standardbehandling-gruppen kriteriene for det primære komposittendepunktet (fullstendig trombeopløsning, fravær av residiverende VTE og fravær av mortalitet knyttet til VTE). Den tilsvarende frekvensforskjellen viste at dabigatraneteksilat er non-inferior til standardbehandling. Generelt ble det også observert konsistente resultater på tvers av undergrupper: Det var ingen signifikante forskjeller i behandlingseffekten for undergrupper etter alder, kjønn, område og nærvær av visse risikofaktorer. For de 3 forskjellige aldersgruppene var andelen pasienter som oppfylte det primære effektendepunktet i dabigatraneteksilat- og standardbehandling-gruppene henholdsvis 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) for pasienter fra fødsel til <2 år, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) for pasienter i alderen 2 til <12 år og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) for pasienter i alderen 12 til <18 år.

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

Det ble utført en åpen, prospektiv kohort, multisenter fase III sikkerhetsstudie med én arm (1160.108) for å vurdere sikkerheten av dabigatraneteksilat ved forebygging av residiverende VTE hos pедиатriske pasienter fra fødsel til <18 år. Pasienter med behov for ytterligere antikoagulasjon på grunn av nærvær av en klinisk risikofaktor etter å ha fullført den innledende behandlingen for bekreftet VTE (i minst 3 måneder) eller etter å ha fullført DIVERSITY-studien, kunne inkluderes i studien. Kvalifiserte pasienter fikk en alders- og vekttilpasset dose med alderstilpasset formulering (kapsler, drasjert granulater eller mikstur) med dabigatraneteksilat til den kliniske risikofaktoren ikke lenger var tilstede, eller i maksimalt 12 måneder. De primære endepunktene i studien omfattet residiv av VTE, større og mindre blødningshendelser og mortalitet (totalt og relatert til trombotiske eller tromboemboliske hendelser) ved 6 og 12 måneder. Utfallshendelser ble verifisert av en uavhengig, blindet bedømmelseskomité.

Totalt 214 pasienter ble inkludert i studien. Blant dem var 162 pasienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til <18 år), 43 pasienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til <12 år) og 9 pasienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til <2 år). I løpet av behandlingsperioden opplevde 3 pasienter (1,4 %) et verifisert VTE-residiv innen de første 12 månedene etter behandlingsstart. Verifiserte blødningshendelser under behandlingsperioden ble rapportert for 48 pasienter (22,5 %) innen de første 12 månedene. De fleste blødningshendelsene var mindre. Hos 3 pasienter (1,4 %) oppsto det en verifisert større blødningshendelse innen de første 12 månedene. Hos 3 pasienter (1,4 %) oppsto det en verifisert klinisk relevant ikke- alvorlig blødning innen de første 12 månedene. Det forekom ingen dødsfall under behandling. Under behandlingsperioden utviklet 3 pasienter (1,4 %) post-trombotisk syndrom (PTS) eller fikk forverring av PTS innen de første 12 månedene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatraneteksilat, men forlenger tiden til maksimal plasmakonsentrasjon med 2 timer. C_{max} og AUC var doseproporsjonale.

Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75 % etter en enkeltdose og med 37 % ved steady-state sammenlignet med referansekapselformuleringen når pelletene tas uten kapselskallet av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC). HPMC-kapslene skal derfor alltid svelges hele ved klinisk bruk for å unngå utilsiktet økning av biotilgjengeligheten av dabigatraneteksilat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Metabolisme og ekskresjon av dabigatran ble studert etter en enkel intravenøs dose radioaktivt merket dabigatran hos friske menn. Etter en intravenøs dose ble radioaktivitet fra dabigatran hovedsakelig utskilt i urinen (85 %). Utskillelse i feces utgjorde 6 % av administrert dose. Totalt gjenfunnet radioaktivitet var i området 88-94 % av administrert dose 168 timer etter administrering.

Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Fire isomere eksisterer, 1-O-, 2-O-, 3-O-, 4-O-acylglukuronid, som hver utgjør mindre enn 10 % av totalt dabigatran i plasma. Spor av andre metabolitter kunne bare påvises ved hjelp av svært følsomme analysemetoder. Dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form i urinen, med en hastighet på ca. 100 ml/min som tilsvarer den glomerulære filtrasjonshastigheten.

Eliminasjon

Plasmakonsentrasjonene av dabigatran viste et biekspontielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske eldre personer. Etter multiple doser ble det observert en terminal halveringstid på ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uavhengig av dose, og den var forlenget ved nedsatt nyrefunksjon som angitt i tabell 30.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Tabell 30: Halveringstid av total dabigatran hos friske frivillige og pasienter med nedsatt Nyrefunksjon

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

I tillegg ble dabigatraneksponering (minimal og maksimal) vurdert i en prospektiv, åpen, randomisert farmakokinetikkstudie hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (definert som kreatininclearance [CrCl] 15-30 ml/min), som fikk 75 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig. Dette regimet resulterte i en geometrisk gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon på 155 ng/ml (gCV på 76,9 %) målt umiddelbart før administrering av neste dose

og i en geometrisk gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon på 202 ng/ml (gCV på 70,6 %) målt to timer etter administrering av siste dose.

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

Median CrCL i RE-LY-studien var 68,4 ml/min. Nesten halvparten (45,8 %) av RE-LY-pasientene hadde CrCL >50-<80 ml/min. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL mellom 30 og 50 ml/min) hadde i gjennomsnitt 2,29 og 1,81 ganger høyere dabigatranplasmakonsentrasjon henholdsvis før og etter dosering, sammenlignet med pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (CrCL \geq 80 ml/min).

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

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

Eldre pasienter

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Kroppsvekt

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

Kjønn

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

Etnisk opprinnelse

Ingen klinisk relevante interetniske funn blant kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter vedrørende farmakodynamikk og farmakokinetikk ble observert.

Pediatrisk populasjon

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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 fertilitet hos hunner ble observert som redusert antall implantasjoner og økt preimplantasjonstap ved 70 mg/kg (5 ganger plasmaeksponeeringsnivå hos pasienter). Ved doser toksiske for morydyrene (5-10 ganger plasmaeksponeeringsnivå hos pasienter) ble det observert redusert vekt og levedyktighet hos fostrene samt økt føtal variasjon hos rotte og kanin. I studien før og etter fødsel ble en økning i føtal mortalitet observert ved doser som var toksiske for morydyrene (en dose som tilsvarer et plasmaeksponeeringsnivå som er 4 ganger høyere enn det som observeres hos pasienter).

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold

Vinsyre
Hydroksypropylcellulose
Talkum
Hypromellose

Kapselskall

Indigokarmin (E132)
Kaliumklorid
Karragenan
Titandioksid (E171)
Hypromellose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister:

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister

OPA-Alu-PVC/Alu blisterpakning som inneholder 10, 30, 60 eller 180 harde kapsler.

OPA-Alu-PVC/Alu perforerte enhetsdoseblisterpakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 eller 180 x 1 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1769/007
EU/1/23/1769/008
EU/1/23/1769/009
EU/1/23/1769/010
EU/1/23/1769/011
EU/1/23/1769/012
EU/1/23/1769/013
EU/1/23/1769/014
EU/1/23/1769/015

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 februar 2024

Dato for siste fornyelse:

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

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatraneteksilat (som mesilat)
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Størrelse 0 (omtrent 22 mm), lyseblå ugjennomsiktig kapseltopp og hvit ugjennomsiktig kapselbunn, Kapsel hard fylt med off-white til gulaktige pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som tidligere slag eller TIA (transitorisk iskemisk anfall), 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.

Behandling av venøse tromboemboliske hendelser (VTE) og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra fødsel til under 18 år.

Se pkt. 4.2 for alderstilpassede doseringsformer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler kan brukes til voksne og pediatriske pasienter i alderen 8 år eller eldre, som er i stand til å svelge kapslene hele. Dosen som er angitt i den aktuelle doseringstabellen for en formulering, skal foreskrives basert på barnets vekt og alder.

Det finnes andre alderstilpassede doseformer tilgjengelig på markedet for behandling av barn under 8 år:

- Andre farmasøytiske former kan være mer passende for administrering til denne populasjonen, for eksempel drasjert granulat som kan brukes til barn under 12 år så snart barnet er i stand til å svelge myk mat.
- Andre farmasøytiske former som pulver og oppløsningsvæske til mikstur bør kun brukes til barn under 1 år.

Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer
Behandling av DVT og LE og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

Anbefalte doser av dabigatraneteksilat for indikasjonene forebyggelse av slag og systemisk embolisme, DVT og LE er vist i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger for forebyggelse av slag og systemisk embolisme, DVT og LE

	Doseringsanbefaling
Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikkeklaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer	300 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig
Behandling av DVT og LE og forebyggelse av residerende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	300 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig etter behandling med et parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager
Dosereduksjon anbefales	
Pasienter \geq 80 år	daglig dose på 220 mg dabigatraneteksilat tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig
Pasienter som samtidig får verapamil	
Dosereduksjon bør vurderes	
Pasienter 75-80 år	daglig dose med dabigatraneteksilat 300 mg eller 220 mg basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning
Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min)	
Pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom	
Andre pasienter med økt blødningsrisiko	

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

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

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling med dabigatraneteksilat

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

- Før behandling med dabigatraneteksilat startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne kreatininclearance (CrCL) for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Nyrefunksjonen må også undersøkes ved mistanke om nedsatt nyrefunksjon under behandlingen (f.eks. hypovolemi, dehydrering og ved samtidig bruk av enkelte legemidler).

Ytterligere krav hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter over 75 år:

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

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

Behandlingsvarighet

Behandlingsvarighet for dabigatraneteksilat ved indikasjonene forebygging av slag og systemisk embolisme, DVT og LE er vist i tabell 2.

Tabell 2: Behandlingsvarighet ved forebygging av slag og systemisk embolisme, DVT og LE

Indikasjon	Behandlingsvarighet
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer	Behandlingen bør fortsette som langtidsbehandling.
DVT/LE	Behandlingsvarighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning (se pkt. 4.4). Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig kirurgisk inngrep, traume, immobilisering) og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Glemt dose

En glemt dabigatraneteksilatdose kan tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Fra 6 timer og frem til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelates. Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Seponering av dabigatraneteksilat

Seponering av dabigatraneteksilatbehandling må ikke skje uten medisinsk rådgivning. Pasienter må oppfordres til å kontakte behandlende lege dersom de utvikler gastrointestinale symptomer som dyspepsi (se pkt. 4.8).

Bytte

Fra dabigatraneteksilatbehandling til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og dabigatraneteksilat bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra dabigatraneteksilat til vitamin K-antagonist (VKA):

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

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

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

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

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

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

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

Kateterablasjon kan utføres hos pasienter som får 150 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig. Det er ikke nødvendig å seponere dabigatraneteksilat (se pkt. 5.1).

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Se tabell 1 ovenfor for doseringsendringer i denne populasjonen.

Pasienter med blødningsrisiko

Pasienter med økt blødningsrisiko (se pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.1) bør få nøye klinisk oppfølging (for tegn til blødning eller anemi) og dosejusteringer kan gjøres individuelt utifra en avveining av fordeler og ulemper hos den enkelte (se tabell 2 ovenfor). Koagulasjonstest (se pkt. 4.4) kan være til hjelp for identifisering av pasienter med økt blødningsrisiko grunnet for stor dabigatran eksponering, og for denne pasientgruppen anbefales en redusert dose på 220 mg tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig. Ved klinisk relevant blødning bør behandlingen avbrytes.

Dosereduksjon bør overveies hos pasienter med gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal refluks sykdom grunnet økt risiko for større gastrointestinale blødninger (se tabell 1 ovenfor og pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Samtidig bruk av dabigatraneteksilat og svake til moderate P-glykoprotein (P-gp)-hemmere, dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil

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

Dosereduksjon anbefales for pasienter som får samtidig behandling med verapamil (se tabell 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 4.5). I dette tilfelle skal dabigatraneteksilat og verapamil tas på samme tidspunkt.

Kroppsvekt

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2), men nøye klinisk overvåking anbefales hos pasienter med kroppsvekt <50 kg (se pkt. 4.4).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

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

Behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatrike pasienter

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

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

Den anbefalte dosen av dabigatraneteksilat kapsler er basert på pasientens vekt og alder, som vist i tabell 3. Tabellen viser enkeltdoser som skal administreres to ganger daglig. Dosen skal tilpasses i henhold til vekt og alder i løpet av behandlingen.

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

Tabell 3: Enkeltdose og total daglig dose med dabigatraneteksilat i milligram (mg), etter pasientens vekt i kilo (kg) og alder i år

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

Enkeltdoser som krever kombinasjoner av mer enn én kapsel:

300 mg: to 150 mg kapsler eller
fire 75 mg kapsler
260 mg: én 110 mg pluss én 150 mg kapsel eller
én 110 mg pluss to 75 mg kapsler
220 mg: to 110 mg kapsler
185 mg: én 75 mg pluss én 110 mg kapsel
150 mg: én 150 mg kapsel eller
to 75 mg kapsler

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling

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

Dabigatraneteksilat er kontraindisert hos pediatriske pasienter med $eGFR < 50 \text{ ml/minutt}/1,73 \text{ m}^2$ (se pkt. 4.3).

Pasienter med $eGFR \geq 50 \text{ ml/minutt}/1,73 \text{ m}^2$ bør behandles med dosen angitt i tabell 3.

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

Behandlingsvarighet

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

Glemt dose

En glemt dose dabigatraneteksilat kan tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Fra 6 timer og frem til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelates.

Det må aldri tas dobbel dose som erstatning for glemte enkeltdoser.

Seponering av dabigatraneteksilat

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

Bytte

Fra dabigatraneteksilatbehandling til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:

Det parenterale antikoagulantiet bør seponeres og dabigatraneteksilat bør startes 0-2 timer før neste dose av alternativ behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra dabigatraneteksilat til vitamin K-antagonist (VKA):

Pasienter bør starte med VKA 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat.

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

Fra VKA til dabigatraneteksilat:

VKA bør stoppes. Dabigatraneteksilat kan gis når INR er <2,0.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oral bruk.

Kapslene kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å lette levering til magen. Pasientene bør informeres om ikke å åpne kapslene da dette kan gi økt blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL <30 ml/min) hos voksne pasienter
- eGFR <50 ml/minutt/1,73 m² hos pediatriske pasienter
- Aktiv, klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig gastrointestinalsår, maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig hjerne- eller spinalskade, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin osv), heparinderivater (fondaparinux osv), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apiksaban osv) unntatt i spesielle situasjoner. Dette omfatter bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent eller når UFH gis under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.5).
- Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron og den faste dosekombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

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

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

I kliniske studier var dabigatraneteksilat forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger (GI). En økt risiko ble sett hos eldre (≥ 75 år) for doseregimet med 150 mg to ganger daglig. Ytterligere risikofaktorer (se også tabell 4) omfatter samtidig behandling med plateaggregasjonshemmere som klopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID), likedan øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal reflukssykdom.

Risikofaktorer

Tabell 4 gir en oversikt over faktorer som kan gi økt blødningsrisiko.

Tabell 4: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

	Risikofaktor
Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 år
Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	<p><u>I stor grad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • moderat nedsatt nyrefunksjon hos voksne pasienter (30-50 ml/min CrCL) • sterke P-gp-hemmere (se pkt. 4.3 og 4.5) • samtidig behandling med svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og tikagrelor, se pkt. 4.5) <p><u>I mindre grad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lav kroppsvekt (<50 kg) hos voksne pasienter
Farmakodynamiske interaksjoner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopidogrel • NSAIDs • SSRI eller SNRI • Andre legemidler som kan svekke hemostase
Sykdommer/prosedyrer med spesiell blødningssrisiko	<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

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

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

Forholdsregler og håndtering av blødningsrisikoen

For håndtering av blødningskomplikasjoner, se også pkt. 4.9.

Nytte-risikovurdering

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

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

Nøye klinisk overvåkning

Nøye observasjon for å se etter tegn til blødning eller anemi anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved flere risikofaktorer (se tabell 4 over). Det bør utvises spesiell forsiktighet når dabigatraneteksilat administreres samtidig med verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp-hemmere) og spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med redusert nyrefunksjon (se pkt. 4.5).

Nøye observasjon for å se etter tegn til blødning anbefales hos pasienter som samtidig behandles med NSAID (se pkt. 4.5).

Seponering av dabigatraneteksilat

Pasienter som utvikler akutt nyresvikt, må seponere dabigatraneteksilat (se også pkt. 4.3).

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

Bruk av protonpumpehemmere

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

Laboratorieparametere for koagulasjon

Selv om det generelt ikke er nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjon ved bruk av dette legemidlet, kan imidlertid måling av antikoagulasjonseffekten av dabigatran være nyttig for å avdekke for stor eksponering av dabigatran i nærvær av ytterligere risikofaktorer. Fortynnet trombotest (dTT), ecarin clotting time (ECT) og aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) kan gi nyttig informasjon, men resultatene bør tolkes med forsiktighet på grunn av variabilitet mellom testene (se pkt. 5.1). Internasjonal normalisert ratio (INR) er upålitelig hos pasienter behandlet med dabigatraneteksilat, og falske positive forhøyede INR-verdier er blitt rapportert. Måling av INR bør derfor ikke utføres.

Tabell 5 viser terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose hos voksne pasienter, som kan være forbundet med økt blødningsrisiko. Respektive terskelverdier hos pediatrike pasienter er ikke kjent (se pkt. 5.1)

Tabell 5: Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose hos voksne pasienter, som kan være forbundet med økt blødningsrisiko

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

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

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

Kirurgi og intervensjoner

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

Pasienter kan fortsette behandling med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Det er ikke nødvendig å seponere dabigatraneteksilat (150 mg to ganger daglig) hos pasienter som gjennomgår kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.2).

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

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

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

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

Subakutt kirurgi / intervensjoner

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

Elektiv kirurgi

Dersom det er mulig, bør dabigatraneteksilat seponeres minst 24 timer før invasive eller kirurgiske prosedyrer. Hos pasienter med høyere blødningsrisiko, eller ved større inngrep der det kan være påkrevet med fullstendig hemostase, bør det vurderes å seponere dabigatraneteksilat 2-4 dager før kirurgi.

Tabell 6 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for voksne pasienter.

Tabell 6: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for voksne pasienter

Nyrefunksjon (CrCL i ml/min)	Estimert halveringstid (timer)	Dabigatraneteksilat bør seponeres før elektiv kirurgi	
		Høy blødningsrisiko eller større inngrep	Standard risiko
≥ 80	~ 13	2 dager før	24 timer før

≥ 50-< 80	~ 15	2-3 dager før	1-2 dager før
≥ 30-< 50	~ 18	4 dager før	2-3 dager før (>48 timer)

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

Tabell 7 Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for pediatriske pasienter

Nyrefunksjon (eGFR i ml/min/1,73m ²)	Seponer dabigatran før elektiv kirurgi
>80	24 timer før
50–80	2 dager før
<50	Disse pasientene har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.3).

Spinal anestesi / epidural anestesi / lumbalpunksjon

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

Postoperativ fase

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

Pasienter med risiko for blødning eller overeksponering, særlig pasienter med redusert nyrefunksjon (se også tabell 4) bør behandles med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Interaksjon med legemidler som induserer P-gp

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

Pasienter med antifosfolipidsyndrom

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert dabigatraneteksilat, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig

pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K antagonist.

Hjerteinfarkt (MI)

I fase III-studien RE-LY (forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, se pkt. 5.1) var årlig forekomst av hjerteinfarkt 0,82; 0,81 og 0,64 % for henholdsvis dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig, dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig og warfarin; en økning i relativ risiko for dabigatran på 29 % og 27 % sammenlignet med warfarin. Følgende undergrupper hadde høyest absolutt risiko for hjerteinfarkt og lik relativ risiko uavhengig av behandlingsarm: pasienter med tidligere hjerteinfarkt, pasienter ≥ 65 år med enten diabetes eller koronarsykdom, pasienter med venstre ventrikkle ejeksjonsfraksjon < 40 %, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Høyere risiko for hjerteinfarkt ble dessuten observert hos pasienter med samtidig bruk av ASA og klopidogrel eller klopidogrel alene.

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

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

Pasienter med aktiv cancer (DVT/LE, VTE hos pediatrike pasienter)

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

Pediatrik populasjon

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Transportinteraksjoner

Dabigatraneteksilat er et substrat av efflukstransportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp-hemmere (se tabell 8) forventes å gi økte plasmakonsentrasjoner av dabigatran.

Hvis ikke annet er spesifikt beskrevet, er nøye klinisk overvåkning (som ser etter tegn til blødning eller anemi) påkrevet når dabigatran er administrert samtidig med sterke P-gp-hemmere.

Dosereduksjoner kan være påkrevet ved kombinasjon med enkelte P-gp-hemmere (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tabell 8: Transportinteraksjoner

<u>P-gp-hemmere</u>	
<i>Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol økte den totale dabigatran $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} med henholdsvis 2,38 ganger og 2,35 ganger etter en oral enkeltdose på 400 mg, og med 2,53 ganger og 2,49 ganger etter multipl oral dosering av 400 mg ketokonazol

	én gang daglig.
Dronedaron	Da dabigatraneteksilat og dronedaron ble gitt på samme tidspunkt, økte den totale dabigatran AUC _{0-∞} og C _{max} henholdsvis ca. 2,4 ganger og 2,3 ganger etter multipl dosering av 400 mg dronedaron to ganger daglig, og henholdsvis ca. 2,1 ganger og 1,9 ganger etter en enkeltdose på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Basert på <i>in vitro</i> resultater kan lignende effekt som med ketokonazol forventes.
Glekaprevir/pibrentasvir	Samtidig bruk av dabigatraneteksilat med den faste dosekombinasjonen av P-gp-hemmerne glekaprevir/pibrentasvir er vist å øke eksponering for dabigatran og kan øke blødningsrisikoen.
<u>Samtidig bruk er ikke anbefalt</u>	
Takrolimus	Takrolimus har <i>in vitro</i> 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.
<u>Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.2 og 4.4)</u>	
Verapamil	<p>Da dabigatraneteksilat (150 mg) ble gitt sammen med oralt verapamil, økte C_{max} og AUC for dabigatran, men størrelsen av denne endringen varierer avhengig av tidspunkt for administrering og verapamilformulering (se pkt. 4.2 og 4.4).</p> <p>Den største økningen i dabigatraneksponering ble observert med første dose av en verapamilformulering med rask frisetting gitt en time før inntak av dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca. 2,8 ganger og AUC med ca. 2,5 ganger). Denne effekten avtok progressivt med administrering av en depotformulering (økning i C_{max} med ca. 1,9 ganger og AUC med ca. 1,7 ganger) eller multiple doser verapamil (økning i C_{max} med ca. 1,6 ganger og AUC med ca. 1,5 ganger).</p> <p>Ingen betydningsfull interaksjon ble observert da verapamil ble gitt 2 timer etter dabigatraneteksilat (økning i C_{max} med ca. 1,1 ganger og AUC med ca. 1,2 ganger). Dette forklares med fullstendig absorpsjon av dabigatran etter 2 timer.</p>
Amiodaron	Da dabigatraneteksilat ble gitt sammen med én enkelt oral dose på 600 mg amiodaron, forble absorpsjonsgraden og -hastigheten av amiodaron og dets aktive metabolitt DEA i alt vesentlig uforandret. Dabigatran AUC og C _{max} økte med henholdsvis ca. 1,6 ganger og 1,5 ganger. På bakgrunn av den lange halveringstiden for amiodaron kan muligheten for en interaksjon vedvare i uker etter at amiodaron er seponert (se pkt. 4.2 og 4.4).
Kinidin	Kinidin 200 mg ble gitt hver andre time opp til en total dose på 1000 mg. Dabigatraneteksilat ble gitt to ganger daglig i tre påfølgende dager, den tredje dagen med eller uten kinidin. Dabigatran AUC _{τ,ss} og C _{max,ss} økte gjennomsnittlig med henholdsvis 1,53 ganger og 1,56 ganger ved samtidig behandling med kinidin (se pkt. 4.2 og 4.4).
Klaritromycin	Da klaritromycin (500 mg to ganger daglig) ble gitt sammen med dabigatraneteksilat til friske frivillige, ble det observert en økning i AUC på ca. 1,19 ganger og C _{max} på ca. 1,15 ganger.

Tikagrelor	<p>Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en støtdose på 180 mg tikagrelor, økte dabigatran AUC og C_{max} henholdsvis 1,73 ganger og 1,95 ganger. Ved gjentatte doser tikagrelor 90 mg to ganger daglig økte dabigatraneksponeringen henholdsvis 1,56 ganger og 1,46 ganger for C_{max} og AUC.</p> <p>Samtidig administrering av en støtdose på 180 mg tikagrelor og 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady-state) økte dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ med henholdsvis 1,49 ganger og 1,65 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Når en støtdose på 180 mg tikagrelor ble gitt 2 timer etter 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady-state), var økningen av dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ redusert til henholdsvis 1,27 ganger og 1,23 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Et slikt forskjøvet inntak er den anbefalte administrasjonsmåten for start av tikagrelor med en støtdose.</p> <p>Samtidig administrering av 90 mg tikagrelor to ganger daglig (vedlikeholdsdose) med 110 mg dabigatraneteksilat økte justert dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ henholdsvis 1,26 ganger og 1,29 ganger sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene.</p>
Posakonazol	Posakonazol hemmer også P-gp til en viss grad, men er ikke blitt klinisk undersøkt. Forsiktighet bør utvises når dabigatraneteksilat administreres sammen med posakonazol.
<u>P-gp-indusere</u>	
<i>Samtidig bruk bør unngås.</i>	
f.eks. rifampicin, johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin eller fenytoin)	Samtidig administrering er forventet å redusere dabigatrankonsentrasjoner. Predosering av induseren rifampicin 600 mg én gang daglig i 7 dager reduserte total toppkonsentrasjon og total eksponering for dabigatran med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den induserende effekten avtok og resulterte i en dabigatraneksponering nær referanseområdet pr. dag 7 etter avsluttet rifampicinbehandling. Ingen økning i biotilgjengelighet ble observert etter ytterligere 7 dager.
<u>Proteasehemmere slik som ritonavir</u>	
<i>Samtidig bruk er ikke anbefalt</i>	
f.eks. ritonavir og dets kombinasjoner med andre proteasehemmere	Disse påvirker P-gp (enten som hemmer eller induser). Disse er ikke blitt undersøkt og anbefales derfor ikke ved samtidig behandling med dabigatraneteksilat.
<u>P-gp-substrat</u>	
Digoksin	I en studie med 24 friske personer, hvor dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med digoksin, ble ingen endringer for digoksin og ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen for dabigatran sett.

Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

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

Data fra fase III-studien RE-LY (se pkt. 5.1) viste at samtidig bruk av andre orale og parenterale antikoagulantia økte hyppigheten av større blødninger med omtrent 2,5 ganger både med dabigatraneteksilat og warfarin. Hovedsakelig var dette relatert til tilfeller der man byttet fra et antikoagulantium til et annet (se pkt. 4.3). De ble også vist at samtidig bruk av platehemmere, ASA eller klopidogrel omtrent doblet hyppigheten av større blødninger både med dabigatraneteksilat og warfarin (se pkt. 4.4).

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

Tabell 9: Interaksjoner med antikoagulantia og plateaggregasjonshekkere

NSAIDs	NSAIDs gitt som korttids smertebehandling har vist seg å ikke være forbundet med økt blødningsrisiko i kombinasjon med dabigatraneteksilat. Ved kronisk bruk i RE-LY-studien økte NSAIDs blødningsrisikoen med ca. 50 % både for dabigatraneteksilat og warfarin.
Klopidogrel	Hos unge friske mannlige frivillige ble det ikke noen ytterligere forlengelse av kapillær blødningstid ved samtidig administrering av dabigatraneteksilat og klopidogrel sammenlignet med klopidogrel monoterapi. Dabigatran $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$ og koagulasjonsmålinger for effekt av dabigatran eller 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 henholdsvis 300 eller 600 mg (se pkt. 4.4).
ASA	Samtidig administrering av ASA og 150 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig kan gi økt blødningsrisiko fra 12 % til 18 % og 24 % med henholdsvis 81 mg og 325 mg ASA (se pkt. 4.4).
LMWH	Samtidig bruk av lavmolekylære hepariner som enoksaparin og dabigatraneteksilat er ikke blitt spesifikt undersøkt. Etter bytte fra 3 dagers subkutan behandling med enoksaparin 40 mg én gang daglig, var dabigatraneksponeringen 24 timer etter siste enoksaparin dose litt lavere enn etter administrering av dabigatraneteksilat alene (220 mg enkel dose). Høyere anti-FXa/FIIa-aktivitet ble observert etter administrering av dabigatraneteksilat med forbehandling med enoksaparin sammenlignet med aktiviteten etter behandling med dabigatraneteksilat alene. Man anser dette for å være en overføringseffekt av enoksaparinbehandling og betraktes ikke som klinisk signifikant. Andre dabigatran-relaterte antikoagulasjonstester ble ikke signifikant endret av forbehandling med enoksaparin.

Andre interaksjoner

Tabell 10: Andre interaksjoner

<u>Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)</u>	
SSRIs, SNRIs	SSRI og SNRI økte blødningsrisiko i RE-LY i alle behandlingsgruppene.
<u>Substanser som påvirker gastrisk pH</u>	
Pantoprazol	Ved samtidig administrering av Dabigatran etexilate og pantoprazol ble det sett en reduksjon av AUC for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med Dabigatran etexilate i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling syntes ikke å redusere effekten av Dabigatran etexilate.
Ranitidin	Ranitidin gitt sammen med dabigatraneteksilat hadde ingen klinisk relevant effekt på absorpsjonsgraden av dabigatran.

Interaksjoner forbundet med dabigatraneteksilat eller dabigatrans metabolske profil

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

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av Dabigatran etexilate hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Dabigatran etexilate skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

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

Fertilitet

Ingen tilgjengelige humane data.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Dabigatraneteksilat har blitt evaluert i kliniske studier med totalt ca. 64 000 pasienter. Av disse ble ca. 35 000 pasienter behandlet med dabigatraneteksilat. Totalt 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. 16,6 % av pasientene med atrieflimmer langtidsbehandlet for forebygging av slag og systemisk embolisme og hos 14,4 %

av de voksne pasientene behandlet for DVT/LE. Videre forekom blødning hos 19,4 % av pasientene i DVT/LE-profylaksestudien RE-MEDY (voksne pasienter), og hos 10,5 % av pasientene i DVT/LE-profylaksestudien RE-SONATE (voksne pasienter).

Pasientpopulasjonene behandlet i de tre indikasjonene er ikke sammenlignbare, og blødningshendelsene er fordelt over flere organklasse systemer (SOC). En oppsummering utifra indikasjon over større blødninger og enhver blødning er angitt i tabell 12-15 nedenfor.

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

Bivirkningstabell

Tabell 11 viser bivirkninger identifisert fra studier og data etter markedsføring ved indikasjonene forebyggelse av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE-behandling og DVT/LE-profylakse. De er klassifisert etter organklassesystem og frekvens i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), 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 11: Bivirkninger

Organklassesystem/foretrukket betegnelse	Frekvens	
	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
Nøytropeni	Ikke kjent	Ikke kjent
Agranulocytose	Ikke kjent	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		
Legemiddeloverfølsomhet	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		
Intrakraniell blødning	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
Hemoroideblødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofagitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	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 leverenzzymer	Sjeldne	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer		
Hudblødning	Vanlige	Vanlige
Alopesi	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Hemartrose	Sjeldne	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier		
Urogenital blødning, inkludert hematuri	Vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Blødning på injeksjonsstedet	Sjeldne	Sjeldne
Blødning på kateterstedet	Sjeldne	Sjeldne
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
Traumatisk blødning	Sjeldne	Mindre vanlige
Blødning ved snittstedet	Sjeldne	Sjeldne

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødningsreaksjoner

På grunn av den farmakologiske virkemåten kan bruk av dabigatraneteksilat forbindes med en økt risiko for skjult eller åpenbar blødning fra et hvilket som helst vev eller organ. Tegn, symptomer og

alvorlighetsgrad (inkludert fatalt utfall) vil variere ut fra lokalisasjon og graden eller utstrekningen av blødningen og/eller anemien. I de kliniske studiene ble blødning i slimhinner (f.eks. gastrointestinal, urogenital) sett oftere ved langvarig behandling med dabigatraneteksilat sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk observasjon er det derfor nyttig med laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit for å avdekke skjult blødning. Risikoen for blødninger kan være større i enkelte pasientgrupper, f.eks. pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og/eller pasienter som får samtidig behandling som påvirker hemostasen eller sterke P-gp-hemmere (se pkt. 4.4 Blødningsrisiko). Blødningskomplikasjoner kan vises som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk.

Kjente blødningskomplikasjoner, slik som kompartmentsyndrom og akutt nyresvikt på grunn av hypoperfusjon og antikoagulantrelatert nefropati hos pasienter med predisponerende risikofaktorer, er blitt rapportert for dabigatraneteksilat. Derfor må muligheten for blødning vurderes ved evaluering av tilstanden hos enhver antikoagulert pasient. For voksne pasienter er et spesifikt reverserende middel for dabigatran, idarucizumab, tilgjengelig i tilfelle ukontrollerbar blødning oppstår (se pkt. 4.9).

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

Tabell 12 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 12: Blødningshendelser i en studie som undersøker forebygging av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer

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

Pasienter som ble randomisert til dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig eller 150 mg to ganger daglig, hadde signifikant lavere risiko for livstruende og intrakranielle blødninger sammenlignet med warfarin [$p < 0,05$]. Det totale antall blødninger var også statistisk signifikant redusert hos pasienter som fikk disse to dosene dabigatraneteksilat. Pasienter randomisert til dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig, hadde signifikant lavere risiko for større blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 0,81 [$p=0,0027$]). Pasienter randomisert til dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig, hadde signifikant høyere risiko for større GI-blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 1,48 [$p=0,0005$]), som primært ble observert hos pasienter ≥ 75 år. Den kliniske nytteverdien av dabigatran for forebygging av slag og systemisk embolisme og redusert risiko for intrakraniell blødning sammenlignet med warfarin er opprettholdt på tvers av individuelle undergrupper, som f.eks. nedsatt nyrefunksjon, alder, samtidig behandling med legemidler som plateaggregasjonshemmere og P-gp-hemmere. Noen pasientundergrupper har økt risiko for større blødninger ved antikoagulasjonsbehandling, men den økte blødningsrisikoen for dabigatran skyldes GI-blødning som vanligvis observeres innen de første 3-6 månedene etter oppstart av dabigatraneteksilatbehandling.

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

Tabell 13 viser blødningshendelser i de samlede pivotale studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av DVT og LE. I de samlede studiene var forekomsten av de primære sikkerhetsendepunktene større blødning, større eller klinisk relevant blødning og enhver blødning i dabigatraneteksilatgruppen signifikant lavere enn i warfaringruppen ved en nominell alfaverdi på 5 %.

Tabell 13: Blødningshendelser i studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av DVT og LE

	Dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig	Warfarin	Hazard ratio vs. warfarin (95 % konfidensintervall)
Pasienter inkludert i sikkerhetsanalysen	2456	2462	
Større blødningshendelser	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniell blødning	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Større GI-blødning	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Livstruende blødning	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Større blødningshendelser / klinisk relevante blødninger	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Enhver blødning	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Enhver GI-blødning	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

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

Tabell 14 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-MEDY som undersøkte forebygging av DVT og LE. Noen blødningshendelser (større blødningshendelser / klinisk relevante blødningshendelser, enhver blødning) var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk dabigatraneteksilat sammenlignet med de som fikk warfarin.

Tabell 14: Blødningshendelser i studien RE-MEDY som undersøkte forebygging av DVT og LE

	Dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig	Warfarin	Hazard ratio vs. warfarin (95 % konfidensintervall)
Behandlede pasienter	1430	1426	
Større blødningshendelser	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniell blødning	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Kan ikke beregnes*
Større GI-blødning	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Kan ikke beregnes*
Livstruende blødning	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Kan ikke beregnes*
Større blødningshendelser /	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)

klinisk relevante blødninger			
Enhver blødning	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Enhver GI-blødning	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

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

Tabell 15 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av DVT og LE. Forekomsten av kombinasjonen større blødninger / klinisk relevante blødninger og forekomsten av enhver blødning, var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk placebo sammenlignet med de som fikk dabigatraneteksilat.

Tabell 15: Blødningshendelser i studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av DVT og LE

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

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

Agranulocytose og nøytropeni

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

Bivirkningstabell

Tabell 16 viser bivirkningene identifisert fra studiene på behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter. De er klassifisert etter organklassesystem 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 16: Bivirkninger

	Frekvens
Organklassesystem/foretrukket betegnelse	behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Anemi	Vanlige
Redusert hemoglobin	Mindre vanlige
Trombocytopeni	Vanlige
Redusert hematokrit	Mindre vanlige
Nøytropeni	Mindre vanlige
Agranulocytose	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	
Legemiddeloverfølsomhet	Mindre vanlige
Utslett	Vanlige
Pruritus	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
Angioødem	Ikke kjent
Urtikaria	Vanlige
Bronkospasme	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	
Intrakraniell blødning	Mindre vanlige
Karsykdommer	
Hematom	Vanlige
Blødning	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Epistakse	Vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige
Abdominal smerte	Mindre vanlige
Diaré	Vanlige
Dyspepsi	Vanlige
Kvalme	Vanlige
Rektal blødning	Mindre vanlige
Hemoroideblødning	Ikke kjent
Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Ikke kjent
Gastroøsofagitt	Mindre vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	Vanlige

Oppkast	Vanlige
Dysfagi	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	
Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester	Ikke kjent
Forhøyet ALAT	Mindre vanlige
Forhøyet ASAT	Mindre vanlige
Økte leverenzzymer	Vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Hudblødning	Mindre vanlige
Alopesi	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Hemartrose	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	
Urogenital blødning, inkludert hematuri	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Blødning på injeksjonsstedet	Ikke kjent
Blødning på kateterstedet	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Traumatisk blødning	Mindre vanlige
Blødning ved snittstedet	Ikke kjent

Blødningsreaksjoner

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [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 forutsi når visse dabigatran-nivåer vil bli nådd (se pkt. 5.1), også ved tilleggsprosedyrer som dialyse.

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av dabigatraneteksilatbehandling. Siden dabigatran hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene må adekvat diurese opprettholdes. Siden proteinbindingen er lav kan dabigatran fjernes ved dialyse. Det finnes begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren fra kliniske studier (se pkt. 5.2).

Håndtering av blødningskomplikasjoner

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

aPTT-testen er lett tilgjengelig og gir en tilnærmet indikasjon av antikoagulasjonsintensiteten som oppnås med dabigatran. aPTT-testen har imidlertid begrenset sensitivitet og er ikke egnet for nøyaktig kvantifisering av antikoagulerende effekt, spesielt ved høye plasmakonsentrasjoner av dabigatran. Selv om høye aPTT-verdier bør tolkes med forsiktighet, indikerer en høy aPTT-verdi at pasienten er antikoagulert.

Generelt kan man anta at målingene av antikoagulasjonsaktivitet kan reflektere dabigatrannivåer og gi en veiledning for vurdering av blødningsrisiko, dvs. mer enn 90. persentilen av dabigatran bunnkonsentrasjon eller en koagulasjonsundersøkelse som aPTT målt ved bunnkonsentrasjon (se pkt. 4.4, tabell 5 for aPTT-terskelverdier) regnes som assosiert med økt blødningsrisiko.

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Etnisk opprinnelse

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

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

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

I RE-LY-studien ble det randomisert totalt 18 113 pasienter med en gjennomsnittsalder på 71,5 år og en gjennomsnittlig CHADS₂-skår på 2,1. Pasientpopulasjonen besto av 64 % menn, 70 % hvite og 16 % asiater. For pasienter randomisert til warfarin var den gjennomsnittlige tiden i terapeutisk område (TTR) (INR 2-3) 64,4 % (median TTR 67 %).

RE-LY-studien viste at 110 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig er non-inferior til warfarin i forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer og redusert risiko for intrakraniell blødning, total blødning og større blødninger. 150 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig viste en statistisk signifikant reduksjon i risiko for iskemisk og hemorragisk slag, vaskulær død, intrakraniell blødning, og total blødning sammenlignet med warfarin. Antall større blødninger ved denne dosen var sammenlignbar med warfarin. Antall hjerteinfarkt var noe økt med dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig og 150 mg to ganger daglig sammenlignet med warfarin (hazard ratio henholdsvis 1,29; p=0,0929 og hazard ratio 1,27; p=0,1240). Med en forbedret overvåking av INR vil de observerte fordelene ved dabigatraneteksilat avta i forhold til warfarin.

Tabell 17-19 viser nøkkelresultater i hele populasjonen:

Tabell 17: Analyse av første tilfelle av slag eller systemisk embolisme (primært endepunkt) i RELY-studien

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

% refererer til årlige hendelsesrate

Tabell 18: Analyse av første tilfelle av iskemisk eller hemorragisk slag i RE-LY-studien

	Dabigatraneteksilat 110 mg to ganger daglig	Dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig	Warfarin
Randomiserte pasienter	6015	6076	6022

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

% refererer til årlige hendelsesrate

Tabell 19: Analyse av total- og kardiovaskulær overlevelse i RE-LY-studien

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

% refererer til årlig hendelsesratio

Tabell 20–21 angir resultater av primært effekt- og sikkerhetsendepunkt i relevante underpopulasjoner: For det primære endepunktet slag og systemisk embolisme, var effekten av dabigatran sammenlignet med warfarin konsistent på tvers av alle undergrupper (dvs. alder, vekt, kjønn, nyrefunksjon, etnisitet osv.).

Tabell 20: Hazard Ratio og 95 % KI for slag / systemisk embolisme etter undergruppe

Endpunkt	Dabigatraneteksilat	Dabigatraneteksilat
-----------------	----------------------------	----------------------------

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

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

Tabell 21: Hazard Ratio og 95 % KI for større blødninger etter undergruppe

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

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

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

I løpet av de 2,5 ekstra 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 og andre blødningshendelser, var overensstemmende med det som ble sett i RE-LY.

Data fra ikke-intervensjonsstudier

I en ikke-intervensjonsstudie (GLORIA-AF) ble det prospektivt samlet inn (i studiens andre del) data vedrørende sikkerhet og effekt hos nydiagnostiserte pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer behandlet i vanlig praksis. Studien inkluderte 4859 pasienter på dabigatraneteksilat (55 % behandlet med 150 mg to ganger daglig, 43 % behandlet med 110 mg to ganger daglig, 2 % behandlet med 75 mg to ganger daglig). Pasientene ble fulgt opp i 2 år. Gjennomsnittlig CHADS₂- og HAS-BLED-verdier var henholdsvis 1,9 og 1,2. Gjennomsnittlig oppfølgingstid på behandling var 18,3 måneder. Større blødninger forekom hos 0,97 per 100 pasientår. Livstruende blødning ble rapportert hos 0,46 per 100 pasientår, intrakraniell blødning hos 0,17 per 100 pasientår og gastrointestinal blødning hos 0,60 per 100 pasientår. Slag forekom hos 0,65 per 100 pasientår.

I en ikke-intervensjonsstudie [Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157-164] med flere enn 134 000 eldre pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer i USA (som bidro med en behandlingstid på over 37 500 pasientår) ble dessuten dabigatraneteksilat (84 % av pasientene behandlet med 150 mg to ganger daglig, 16 % av pasientene ble behandlet med 75 mg to ganger daglig) assosiert med en redusert risiko for iskemisk slag (hazard ratio 0,80, 95 % konfidensintervall [KI] 0,67-0,96), intrakraniell blødning (hazard ratio 0,34, KI 0,26-0,46) og mortalitet (hazard ratio 0,86, KI 0,77-0,96) og økt risiko for gastrointestinal blødning (hazard ratio 1,28, KI 1,14-1,44) sammenlignet med warfarin. Det ble ikke funnet noen forskjell for større blødninger (hazard ratio 0,97, KI 0,88-1,07).

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

Pasienter som gjennomgår kateterablasjon for atrieflimmer

En prospektiv, randomisert, åpen, eksplorativ multisenter-studie med blindet, sentral og uavhengig endepunktsevaluering (RE-CIRCUIT) ble utført hos 704 pasienter på stabil antikoagulasjonsbehandling. Studien sammenlignet 150 mg kontinuerlig dabigatraneteksilat to ganger daglig med kontinuerlig INR-justert warfarin ved kateterablasjon av paroksysmal eller vedvarende atrieflimmer. Av de 704 pasientene som deltok, gjennomgikk 317 atrieflimmerablasjon med kontinuerlig dabigatran, og 318 gjennomgikk atrieflimmerablasjon med kontinuerlig warfarin. Alle pasienter gjennomgikk en transøsofageal ekkokardiografi (TEE) før kateterablasjon. Det primære endepunktet (påviste større blødninger i henhold til ISTH-kriterier) forekom hos 5 (1,6 %) av pasientene i dabigatraneteksilat-gruppen og 22 (6,9 %) pasienter i warfarin-gruppen (risikodifferanse -5,3 %; 95 % KI -8,4, -2,2; P=0,0009). Det var ingen hendelser med slag / systemisk embolisme / TIA (sammensatt) i dabigatraneteksilat-armen, og én hendelse (TIA) i warfarin-armen fra ablasjon og til 8 uker post-ablasjon. Denne eksplorative studien viste at dabigatraneteksilat ble forbundet med en signifikant nedgang i MBE-forholdet sammenlignet med INR-justert warfarin ved ablasjon.

Pasienter som har fått utført perkutan koronar intervensjon (PCI) med stenting

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

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

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

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

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

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

Behandlingsvarigheten med fast dose dabigatran var 174,0 dager uten koagulasjonsovervåking. 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 22: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for studiene RE-COVER og RE-COVER II samlet

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

Forebygging av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE-profylakse)

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

Hensikten med RE-MEDY-studien var å sammenligne sikkerhet og effekt av oralt dabigatraneteksilat (150 mg to ganger daglig) med warfarin (mål INR 2,0-3,0) til langtidsbehandling og forebygging 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 23: Analyse av primære og sekundære effektendepunkter (VTE er sammensatt av DVT og/eller LE) frem til slutten av observasjonsperioden etter behandling for RE-MEDY-studien

	Dabigatraneteksilat 150 mg to ganger daglig	Warfarin
Behandlede pasienter	1430	1426
Residiverende symptomatisk VTE og VTE-relaterte dødsfall	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % konfidensintervall)	1,44 (0,78; 2,64)	
Non-inferioritet margin	2,85	
Pasienter med hendelse ved 18 måneder	22	17
Kumulativ risiko ved 18 måneder (%)	1,7	1,4
Risikodifferanse vs. warfarin (%)	0,4	
95 % 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 overvåkning.

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

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

Tabell 24: 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	Placebo
--	----------------------------	----------------

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

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

Pediatrik populasjon

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

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Dabigatran etexilate i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for indikasjonen forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Behandling av VTE og forebygging av residiverende VTE hos pediatrike pasienter

DIVERSITY-studien ble utført for å vise effekt og sikkerhet av behandling med dabigatraneteksilat sammenlignet med standardbehandling ved VTE hos pediatrike pasienter fra fødsel til <18 år. Studien ble designet som en åpen, randomisert, non-inferiority parallellgruppestudie. Pasientene ble randomisert i henhold til en 2:1-plan til enten en alderstilpasset formulering (kapsler, drasjert granulat eller mikstur) med dabigatraneteksilat (doser tilpasset alder og vekt) eller standardbehandling som

besto av lavmolekylære hepariner (LMWH) eller vitamin K-antagonister (VKA) eller fondaparinuks (1 pasient på 12 år). Det primære endepunktet var et komposittendepunkt av pasienter med fullstendig trombeopløsning, fravær av residiverende VTE og fravær av mortalitet knyttet til VTE. Eksklusjonskriteriene inkluderte aktiv meningitt, encefalitt og intrakraniell abscess.

Totalt 267 pasienter ble randomisert. Av disse ble 176 pasienter behandlet med dabigatraneteksilat og 90 pasienter i henhold til standardbehandling (1 randomisert pasient ble ikke behandlet). 168 pasienter var 12 til <18 år, 64 pasienter var 2 til <12 år og 35 pasienter var yngre enn 2 år.

Av de 267 randomisert pasientene oppfylte 81 pasienter (45,8 %) i dabigatraneteksilat-gruppen og 38 pasienter (42,2 %) i standardbehandling-gruppen kriteriene for det primære komposittendepunktet (fullstendig trombeopløsning, fravær av residiverende VTE og fravær av mortalitet knyttet til VTE). Den tilsvarende frekvensforskjellen viste at dabigatraneteksilat er non-inferior til standardbehandling. Generelt ble det også observert konsistente resultater på tvers av undergrupper: Det var ingen signifikante forskjeller i behandlingseffekten for undergrupper etter alder, kjønn, område og nærvær av visse risikofaktorer. For de 3 forskjellige aldersgruppene var andelen pasienter som oppfylte det primære effektendepunktet i dabigatraneteksilat- og standardbehandling-gruppene henholdsvis 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) for pasienter fra fødsel til <2 år, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) for pasienter i alderen 2 til <12 år og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) for pasienter i alderen 12 til <18 år.

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

Det ble utført en åpen, prospektiv kohort, multisenter fase III sikkerhetsstudie med én arm (1160.108) for å vurdere sikkerheten av dabigatraneteksilat ved forebygging av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra fødsel til <18 år. Pasienter med behov for ytterligere antikoagulasjon på grunn av nærvær av en klinisk risikofaktor etter å ha fullført den innledende behandlingen for bekreftet VTE (i minst 3 måneder) eller etter å ha fullført DIVERSITY-studien, kunne inkluderes i studien. Kvalifiserte pasienter fikk en alders- og vekttilpasset dose med alderstilpasset formulering (kapsler, drasjert granulat eller mikstur) med dabigatraneteksilat til den kliniske risikofaktoren ikke lenger var tilstede, eller i maksimalt 12 måneder. De primære endepunktene i studien omfattet residiv av VTE, større og mindre blødningshendelser og mortalitet (totalt og relatert til trombotiske eller tromboemboliske hendelser) ved 6 og 12 måneder. Utfallshendelser ble verifisert av en uavhengig, blindet bedømmelseskomité.

Totalt 214 pasienter ble inkludert i studien. Blant dem var 162 pasienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til <18 år), 43 pasienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til <12 år) og 9 pasienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til <2 år). I løpet av behandlingsperioden opplevde 3 pasienter (1,4 %) et verifisert VTE-residiv innen de første 12 månedene etter behandlingsstart. Verifiserte blødningshendelser under behandlingsperioden ble rapportert for 48 pasienter (22,5 %) innen de første 12 månedene. De fleste blødningshendelsene var mindre. Hos 3 pasienter (1,4 %) oppsto det en verifisert større blødningshendelse innen de første 12 månedene. Hos 3 pasienter (1,4 %) oppsto det en verifisert klinisk relevant ikke-alvorlig blødning innen de første 12 månedene. Det forekom ingen dødsfall under behandling. Under behandlingsperioden utviklet 3 pasienter (1,4 %) post-trombotisk syndrom (PTS) eller fikk forverring av PTS innen de første 12 månedene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatraneteksilat, men forlenger tiden til maksimal plasmakonsentrasjon med 2 timer. C_{max} og AUC var doseproporsjonale.

Den orale biotilgjengeligheten kan øke med 75 % etter en enkeltdose og med 37 % ved steady-state sammenlignet med referanse kapselformuleringen når pelletene tas uten kapselskallet av hydroksypropylmetylcellulose (HPMC). HPMC-kapslene skal derfor alltid svelges hele ved klinisk bruk for å unngå utilsiktet økning av biotilgjengeligheten av dabigatraneteksilat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Metabolisme og ekskresjon av dabigatran ble studert etter en enkel intravenøs dose radioaktivt merket dabigatran hos friske menn. Etter en intravenøs dose ble radioaktivitet fra dabigatran hovedsakelig utskilt i urinen (85 %). Utskillelse i feces utgjorde 6 % av administrert dose. Totalt gjenfunnet radioaktivitet var i området 88-94 % av administrert dose 168 timer etter administrering.

Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acylglukuronider. Fire isomere eksisterer, 1-O-, 2-O-, 3-O-, 4-O-acylglukuronid, som hver utgjør mindre enn 10 % av totalt dabigatran i plasma. Spor av andre metabolitter kunne bare påvises ved hjelp av svært følsomme analysemetoder. Dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form i urinen, med en hastighet på ca. 100 ml/min som tilsvarer den glomerulære filtrasjonshastigheten.

Eliminasjon

Plasmakonsentrasjonene av dabigatran viste et biekspontielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske eldre personer. Etter multiple doser ble det observert en terminal halveringstid på ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uavhengig av dose, og den var forlenget ved nedsatt nyrefunksjon som angitt i tabell 25.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Tabell 25: Halveringstid av total dabigatran hos friske frivillige og pasienter med nedsatt Nyrefunksjon

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

I tillegg ble dabigatraneksponering (minimal og maksimal) vurdert i en prospektiv, åpen, randomisert farmakokinetikkstudie hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (definert som kreatininclearance [CrCl] 15-30 ml/min), som fikk 75 mg dabigatraneteksilat to ganger daglig. Dette regimet resulterte i en geometrisk gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon på 155 ng/ml (gCV på 76,9 %) målt umiddelbart før administrering av neste dose og i en geometrisk gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon på 202 ng/ml (gCV på 70,6 %) målt to timer etter administrering av siste dose.

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

Median CrCL i RE-LY-studien var 68,4 ml/min. Nesten halvparten (45,8 %) av RE-LY-pasientene hadde CrCL >50-<80 ml/min. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL mellom 30 og 50 ml/min) hadde i gjennomsnitt 2,29 og 1,81 ganger høyere dabigatranplasmakonsentrasjon henholdsvis før og etter dosering, sammenlignet med pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (CrCL ≥80 ml/min).

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

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

Eldre pasienter

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Kroppsvekt

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

Kjønn

Kvinnelige pasienter med atrieflimmer hadde i gjennomsnitt 30 % høyere bunn- og post-dosekonsentrasjoner. Det kreves ingen dosejustering (se pkt. 4.2).

Etnisk opprinnelse

Ingen klinisk relevante interetniske funn blant kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter vedrørende farmakodynamikk og farmakokinetikk ble observert.

Pediatrik populasjon

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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 fertilitet hos hunner ble observert som redusert antall implantasjoner og økt preimplantasjonstap ved 70 mg/kg (5 ganger plasmaeksponeringsnivå hos pasienter). Ved doser toksiske for mordyrene (5-10 ganger plasmaeksponeringsnivå hos pasienter) ble det observert redusert vekt og levedyktighet hos fostrene samt økt føtal variasjon hos rotte og kanin. I studien før og etter

fødsel ble en økning i føtal mortalitet observert ved doser som var toksiske for morydyrene (en dose som tilsvarer et plasmaeksponeringsnivå som er 4 ganger høyere enn det som observeres hos pasienter).

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Vinsyre
Hydroksypropylcellulose
Talkum
Hypromellose

Kapselskall

Indigokarmin (E132)
Kaliumklorid
Karragenan
Titandioksid (E171)
Hypromellose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister:
Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister

OPA-Alu-PVC/Alu blisterpakning som inneholder 30, 60 eller 180 harde kapsler.

OPA-Alu-PVC/Alu perforerte enhetsdoseblisterpakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 eller 180 x 1 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1769/016

EU/1/23/1769/017

EU/1/23/1769/018

EU/1/23/1769/019

EU/1/23/1769/020

EU/1/23/1769/021

EU/1/23/1769/022

EU/1/23/1769/023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 februar 2024

Dato for siste fornyelse:

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**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPAIN

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) 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 Dabigatran etexilate Leon Farma. Hensikten med denne informasjonspakken er å øke oppmerksomheten omkring den potensielle blødningsrisikoen ved behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma 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 medlemslandet.

Informasjonspakken for leger skal inneholde:

- Preparatomtale

- Forskrivningsveiledninger
- 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
- Doseringstabeller for de ulike legemiddelformene (kun ved pediatrik VTE)
- Anbefalinger for måling av nyrefunksjon
- Anbefalinger for dosereduksjon i risikopopulasjoner (kun for voksne indikasjoner)
- Håndtering ved overdosering
- Bruk av koagulasjonstester og tolkning av disse
- At alle pasienter/omsorgspersoner 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 alle legemidler pasienten tar på gjeldende tidspunkt
 - Behovet for å informere helsepersonell om at de tar Dabigatran etexilate Leon Farma hvis de trenger kirurgi eller invasive prosedyrer
- Bruksanvisning for hvordan man tar Dabigatran etexilate Leon Farma

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også sørge for at det finnes et pasientkort i hver pakning av legemidlet. Teksten i pasientkortet er inkludert i Vedlegg III.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg harde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg harde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg harde kapsler

dabigatraneteksilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

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

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatraneteksilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel hard

10 harde kapsler

30 harde kapsler

60 harde kapsler

180 harde kapsler

10 x 1 harde kapsler

30 x 1 harde kapsler

60 x 1 harde kapsler

100 x 1 harde kapsler

180 x 1 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

75 mg harde kapsler

EU/1/23/1769/001 10 kapsler
EU/1/23/1769/002 10 x 1 kapsler (endose)
EU/1/23/1769/003 30 kapsler
EU/1/23/1769/004 30 x 1 kapsler (endose)
EU/1/23/1769/005 60 kapsler
EU/1/23/1769/006 60 x 1 kapsler (endose)

110 mg harde kapsler

EU/1/23/1769/007 10 kapsler
EU/1/23/1769/008 10 x 1 kapsler (endose)
EU/1/23/1769/009 30 kapsler
EU/1/23/1769/010 30 x 1 kapsler (endose)
EU/1/23/1769/011 60 kapsler
EU/1/23/1769/012 60 x 1 kapsler (endose)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 kapsler (endose)
EU/1/23/1769/014 180 kapsler

EU/1/23/1769/015 180 x 1 kapsler (endose)

150 mg harde kapsler

EU/1/23/1769/016 10 x 1 kapsler (endose)

EU/1/23/1769/017 30 kapsler

EU/1/23/1769/018 30 x 1 kapsler (endose)

EU/1/23/1769/019 60 kapsler

EU/1/23/1769/020 60 x 1 kapsler (endose)

EU/1/23/1769/021 100 x 1 kapsler (endose)

EU/1/23/1769/022 180 kapsler

EU/1/23/1769/023 180 x 1 kapsler (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg harde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg harde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg harde kapsler

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg harde kapsler dabigatraneteksilat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 Dabigatran etexilate Leon Farma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Hvordan du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dabigatran etexilate Leon Farma er og hva det brukes mot

Dabigatran etexilate Leon Farma inneholder virkestoffet dabigatraneteksilat og tilhører en gruppe legemidler kalt antikoagulantia. Det virker ved å blokkere en substans i kroppen som inngår i dannelsen av blodpropper.

Dabigatran etexilate Leon Farma brukes hos voksne til å:

- forebygge dannelsen av blodpropp i venene etter kne- og hoftepotesekirurgi.

Dabigatran etexilate Leon Farma brukes hos barn til å:

- behandle blodpropper og forebygge at blodpropper danner seg på nytt.

2. Hva du må vite før du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma

Bruk ikke Dabigatran etexilate Leon Farma

- dersom 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 (f.eks. magesår, skader eller blødninger i hjernen, nylig operasjon i hjernen eller øynene)
- dersom du har økt blødningstendens. Denne kan være medfødt, av ukjent årsak eller forårsaket av andre medisiner.
- dersom du tar legemidler for å forebygge dannelsen av blodpropp (f.eks. warfarin, rivaroksaban, apiksaban eller heparin), bortsett fra hvis du bytter blodfortynnende behandling, når du har en slange inn i en vene eller arterie og du får heparin gjennom denne slangen for å holde den åpen, eller mens hjerterytmen din føres tilbake til normalt gjennom en prosedyre som kalles kateterablasjon for atrieflimmer

- dersom du har alvorlig nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan være livstruende
- dersom du tar ketokonazol eller itraconazol via munnen, legemidler til behandling av soppinfeksjoner
- dersom du tar ciklosporin via munnen, et legemiddel som motvirker organavstøting etter transplantasjon
- dersom du tar dronedaron, et legemiddel som brukes til å behandle unormal hjerterytme
- dersom du tar en kombinasjon av glekaprevir og pibrentasvir, et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle hepatitt C
- dersom du har fått operert inn en kunstig hjerteklaff, noe som krever permanent blodfortynning

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma. Du kan også få behov for å snakke med lege under behandling med dette legemidlet, hvis du opplever symptomer eller hvis du må gjennomgå kirurgisk inngrep.

Informér 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 økt blødningsrisiko, f.eks.:
 - dersom du nylig har hatt en blødning
 - dersom du har tatt en biopsi (vevsprøve) den siste måneden
 - dersom du har hatt en alvorlig skade (f.eks. 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. Se «Andre legemidler og Dabigatran etexilate Leon Farma» nedenfor.
 - 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 redusert nyrefunksjon, er tørst eller har redusert mengde mørk (konsentrert)/skummende urin.
 - dersom du er eldre enn 75 år
 - dersom du er voksen og veier 50 kg eller mindre
 - kun ved bruk hos barn: hvis barnet har en infeksjon omkring eller i hjernen
- dersom du har hatt et hjerteinfarkt eller dersom du er blitt diagnostisert med tilstander som øker risikoen for å utvikle et hjerteinfarkt
- dersom du har en leversykdom som kan forbindes med forandringer i blodprøver. Bruk av dette legemidlet anbefales ikke dersom dette er tilfellet.

Vær spesielt forsiktig med Dabigatran etexilate Leon Farma

- dersom du må ta en operasjon:

Det vil være nødvendig å stoppe Dabigatran etexilate Leon Farma midlertidig på grunn av økt blødningsrisiko under og en kort periode etter en operasjon. Det er svært viktig at du tar Dabigatran etexilate Leon Farma før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen din har sagt.
- dersom en operasjon involverer et kateter eller en injeksjon i ryggraden din (f.eks. til epidural eller spinal anestesi eller smertelindring):
 - det er svært viktig at du tar Dabigatran etexilate Leon Farma før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen din har sagt.

- kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever nummenhet eller svakhet i bena eller får problemer med tarmen eller blæren etter anestesi, da umiddelbar behandling er nødvendig.
- dersom du faller eller skader deg under behandling, spesielt dersom du slår hodet. Søk legehjelp umiddelbart. Det kan hende du må undersøkes av lege fordi du kan være utsatt for økt blødningsrisiko.
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen.

Andre legemidler og Dabigatran etexilate Leon Farma

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. **Du må spesielt rådføre deg med lege før du tar Dabigatran etexilate Leon Farma dersom du tar et av legemidlene som er opplistet nedenfor:**

- legemidler som reduserer blodlevringen (f.eks. warfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroksaban, acetylsalisylsyre)
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol) med mindre de kun påføres huden
- legemidler til behandling av unormal hjerterytme (f.eks. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).
Dersom du tar legemidler som inneholder amiodaron, kinidin eller verapamil, kan legen din be deg om å ta en lavere dose med Dabigatran etexilate Leon Farma, avhengig av hvorfor det er foreskrevet til deg. Se også avsnitt 3.
- legemidler som motvirker organavstøting etter transplantasjon (f.eks. takrolimus, ciklosporin)
- en kombinasjon av glekaprevir og pibrentasvir (et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle hepatitt C)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, diklofenak)
- johannesurt, et plantelegemiddel mot depresjon
- antidepressive legemidler som kalles serotoninreopptakshemmere eller serotonin-noradrenalinreopptakshemmere
- rifampicin eller klaritromycin (to antibiotika)
- antivirale legemidler mot AIDS (f.eks. ritonavir)
- visse legemidler til behandling av epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin)

Graviditet og amming

Det er ikke kjent hvilke effekter Dabigatran etexilate Leon Farma kan ha på svangerskapet og det ufødte barnet. Du bør ikke ta dette legemidlet 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 Dabigatran etexilate Leon Farma.

Du bør ikke amme mens du tar Dabigatran etexilate Leon Farma.

Kjøring og bruk av maskiner

Dabigatran etexilate Leon Farma har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler kan brukes hos voksne og barn i alderen 8 år eller eldre, som er i stand til å svelge kapslene hele. Det finnes andre alderstilpassede doseringsformer for behandling av barn under 8 år.

- Andre farmasøytiske former kan være mer passende for administrering til denne populasjonen, for eksempel belagte granulat som kan brukes til barn under 12 år så snart barnet er i stand til å svelge myk mat.
- Andre farmasøytiske former som pulver og løsemiddel til mikstur bør kun brukes til barn under 1 år.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Bruk Dabigatran etexilate Leon Farma 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 à 110 mg).

Dersom **nyrefunksjonen din er redusert** til under halvparten av det normale, eller dersom du er **over 75 år**, er anbefalt dose **150 mg én gang daglig** (tatt som 2 kapsler à 75 mg).

Dersom du tar legemidler som inneholder **amiodaron, kinidin eller verapamil**, er anbefalt dose **150 mg én gang daglig** (tatt som 2 kapsler à 75 mg).

Dersom du tar **legemidler som inneholder verapamil og nyrefunksjonen din er redusert** til under halvparten av det normale, bør du behandles med en lavere dose Dabigatran etexilate Leon Farma på **75 mg** fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

For begge typer kirurgi bør behandlingen ikke startes dersom det forekommer blødning fra operasjonsstedet. Dersom behandlingen ikke kan starte før dagen etter inngrepet, bør den startes med 2 kapsler én gang daglig.

Etter kneprotesekirurgi

Du bør starte behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta én enkelt kapsel. Deretter tas to kapsler én gang daglig i totalt 10 dager.

Etter hofteprotesekirurgi

Du bør starte behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta én enkelt kapsel. Deretter tas to kapsler én gang daglig i totalt 28-35 dager.

Behandling av blodpropper og forebyggelse av at blodpropper danner seg på nytt hos barn

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

Den anbefalte dosen avhenger av vekt og alder. Legen din vil bestemme riktig dose. Legen din kan justere dosen i løpet av behandlingen. Fortsett å bruke alle andre legemidler med mindre legen din ber deg om å slutte å ta noen av dem.

Tabell 1 viser enkeltdoser og totale daglige doser med Dabigatran etexilate Leon Farma, i milligram (mg). Dosene avhenger av pasientens vekt i kilo (kg) og alder i år.

Tabell 1: Doseringstabell for Dabigatran etexilate Leon Farma-kapsler

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

Enkelt doser som krever kombinasjoner av mer enn én kapsel:

- 300 mg: to 150 mg kapsler eller
fire 75 mg kapsler
- 260 mg: én 110 mg pluss én 150 mg kapsel eller
én 110 mg pluss to 75 mg kapsler
- 220 mg: to 110 mg kapsler
- 185 mg: én 75 mg pluss én 110 mg kapsel
- 150 mg: én 150 mg kapsel eller
to 75 mg kapsler

Hvordan du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å sikre at de kommer ned i magen. Kapselen må ikke knuses, tygges, eller innholdet tømmes ut da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Bytte av koagulasjonshemmende behandling

Dersom legen din ikke spesifikt har bedt deg om det, må du ikke bytte koagulasjonshemmende behandling.

Dersom du tar for mye av Dabigatran etexilate Leon Farma

For høyt inntak av dette legemidlet øker risikoen for blødning. Kontakt legen umiddelbart dersom du har tatt for mange kapsler. Det finnes spesifikke behandlingsalternativer.

Dersom du har glemt å ta Dabigatran etexilate Leon Farma

Forebyggelse av blodproppdannelse etter kne- eller hofteprotesekirurgi

Fortsett å ta de resterende daglige dosene av Dabigatran etexilate Leon Farma som foreskrevet, fra neste dag.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Behandling av blodpropper og forebyggelse av at blodpropper danner seg på nytt hos barn

En glemt dose kan fortsatt tas inntil 6 timer før neste foreskrevne dose.

Dersom det gjenstår mindre enn 6 timer til neste foreskrevne dose, skal en glemt dose utelates.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma

Bruk Dabigatran etexilate Leon Farma nøyaktig slik legen har foreskrevet. Du må ikke avbryte behandling med dette legemidlet uten å snakke med legen først, fordi risikoen for blodpropp kan være høyere hvis du avbryter behandlingen for tidlig. Kontakt legen hvis du får dårlig fordøyelse etter at du har tatt Dabigatran etexilate Leon Farma.

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.

Dabigatran etexilate Leon Farma påvirker blodlevringen. 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. Informer 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 gi deg en annen medisin. Informer legen umiddelbart dersom du opplever en alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet.

Mulige bivirkninger 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 (substansen i de røde blodlegemene)
- unormale resultater av 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 hemoroider, fra 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
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- redusert andel blodlegemer
- allergisk reaksjon
- oppkast
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- kvalme
- sårsekresjon (utsondring av væske fra et kirurgisk innsnitt)
- økt nivå av leverenzzymer
- gulfarging av huden eller det hvite øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

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 i blodet 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 mørkerøde, kløende kuler 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 eller pipende pust
- reduksjon i antallet av, eller til og med mangel på hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- håravfall

Behandling av blodpropper og forebyggelse av at blodpropper danner seg på nytt hos barn

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- fall i antall blodplater i blodet
- utslett i form av mørkerøde, kløende kuler forårsaket av allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- dannelse av blåmerker
- neseblødning
- refluks av magesaft i spiserøret
- oppkast
- kvalme
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- dårlig fordøyelse
- håravfall
- økt nivå av leverenzymmer

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- reduksjon i antallet hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- blødninger kan forekomme i magen eller tarmen, fra hjernen, endetarmen, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig) eller under huden
- fall i mengde hemoglobin i blodet (substansen i de røde blodlegemene)
- redusert andel blodlegemer
- kløe
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- buk- eller magesmerte
- betennelse i spiserør og mage
- allergisk reaksjon
- vanskelig å svelge
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- mangel på hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- pustevansker eller pipende pust
- blødning
- blødninger kan forekomme i et ledd eller etter en skade, fra et kirurgisk innsnitt, eller fra injeksjonsstedet eller fra innstikkstedet for et venekateter
- blødninger kan forekomme fra hemoroider
- sår i mage eller tarm (inkludert sår i spiserøret)
- unormale resultater av leverfunksjonstester

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 Dabigatran etexilate Leon Farma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterbrettet etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Blister: Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dabigatran etexilate Leon Farma

- Virkestoff er dabigatran etexilate. Hver harde kapsel inneholder 75 mg dabigatraneteksilat (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er vinsyre, hydroksypropylcellulose, talkum og hypromellose.
- Kapselskallet inneholder kaliumklorid, karragenan, titandioksid (E171) og hypromellose.

Hvordan Dabigatran etexilate Leon Farma ser ut og innholdet i pakningen

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg er kapsler (omtrent 18 mm) med en hvit ugjennomsiktig kapseltopp og hvit ugjennomsiktig kapselbunn, fylt med lys gul til gulaktige pellets..

Dabigatran etexilate Leon Farma er tilgjengelig i pakninger som inneholder 10, 30 eller 60 harde kapsler i aluminium-aluminium blisterpakninger.

Dabigatran etexilate Leon Farma er tilgjengelig i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1, harde kapsler i perforerte endoseblister av aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

Tilvirker

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPAIN

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Česká republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i februar 2024

Andre informasjonskilder

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg harde kapsler dabigatraneteksilat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 Dabigatran etexilate Leon Farma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Hvordan du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dabigatran etexilate Leon Farma er og hva det brukes mot

Dabigatran etexilate Leon Farma inneholder virkestoffet dabigatraneteksilat og tilhører en gruppe legemidler kalt antikoagulantia. Det virker ved å blokkere en substans i kroppen som inngår i dannelsen av blodpropper.

Dabigatran etexilate Leon Farma brukes hos voksne til å:

- forebygge dannelsen av blodpropp i venene etter kne- og hoftepotesekirurgi.
- forebygge blodpropp i hjernen (slag) og i andre blodårer i kroppen dersom du har en form for uregelmessig hjerterytmie kalt ikke-klaffeassosiert atrieflimmer, og minst én annen risikofaktor.
- behandle blodpropper i venene i bena og lungene og til å forebygge at blodpropper danner seg på nytt i venene i bena og lungene.

Dabigatran etexilate Leon Farma brukes hos barn til å:

- behandle blodpropper og forebygge at blodpropper danner seg på nytt.

2. Hva du må vite før du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma

Bruk ikke Dabigatran etexilate Leon Farma

- dersom 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 (f.eks. magesår, skader eller blødninger i hjernen, nylig operasjon i hjernen eller øynene)
- dersom du har økt blødningstendens. Denne kan være medfødt, av ukjent årsak eller forårsaket av andre medisiner.
- dersom du tar legemidler for å forebygge dannelsen av blodpropp (f.eks. warfarin, rivaroksaban, apiksaban eller heparin), bortsett fra hvis du bytter blodfortynnende behandling, når du har en slange inn i en vene eller arterie og du får heparin gjennom denne slangen for å holde den åpen, eller mens hjerterytmen din føres tilbake til normalt gjennom en prosedyre som kalles kateterablasjon for atrieflimmer
- 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 via munnen, et legemiddel som motvirker organavstøting etter transplantasjon
- dersom du tar dronedaron, et legemiddel som brukes til å behandle unormal hjerterytme
- dersom du tar en kombinasjon av glekaprevir og pibrentasvir, et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle hepatitt C
- dersom du har fått operert inn en kunstig hjerteklaff, noe som krever permanent blodfortynning

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma. Du kan også få behov for å snakke med lege under behandling med dette legemidlet, hvis du opplever symptomer eller hvis du må gjennomgå kirurgisk inngrep.

Informér 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 økt blødningsrisiko, f.eks.:
 - dersom du nylig har hatt en blødning
 - dersom du har tatt en biopsi (vevsprøve) den siste måneden
 - dersom du har hatt en alvorlig skade (f.eks. 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. Se «Andre legemidler og Dabigatran etexilate Leon Farma» nedenfor.
 - 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 redusert nyrefunksjon, er tørst eller har redusert mengde mørk (konsentrert)/skummende urin
 - dersom du er eldre enn 75 år
 - dersom du er voksen og veier 50 kg eller mindre
 - kun ved bruk hos barn: hvis barnet har en infeksjon omkring eller i hjernen
- dersom du har hatt et hjerteinfarkt eller dersom du er blitt diagnostisert med tilstander som øker risikoen for å utvikle et hjerteinfarkt
- dersom du har en leversykdom som kan forbindes med forandringer i blodprøver. Bruk av dette legemidlet anbefales ikke dersom dette er tilfellet.

Vær spesielt forsiktig med Dabigatran etexilate Leon Farma

- dersom du må ta en operasjon:
Det vil være nødvendig å stoppe Dabigatran etexilate Leon Farma midlertidig på grunn av økt blødningsrisiko under og en kort periode etter en operasjon. Det er svært viktig at du tar Dabigatran etexilate Leon Farma før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen din har sagt.
- dersom en operasjon involverer et kateter eller en injeksjon i ryggraden din (f.eks. til epidural eller spinal anestesi eller smertelindring):
 - det er svært viktig at du tar Dabigatran etexilate Leon Farma før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen din har sagt.
 - kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever nummenhet eller svakhet i bena eller får problemer med tarmen eller blæren etter anestesi, da umiddelbar behandling er nødvendig.
- dersom du faller eller skader deg under behandling, spesielt dersom du slår hodet. Søk legehjelp umiddelbart. Det kan hende du må undersøkes av lege fordi du kan være utsatt for økt blødningsrisiko.
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen.

Andre legemidler og Dabigatran etexilate Leon Farma

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. **Du må spesielt rådføre deg med lege før du tar Dabigatran etexilate Leon Farma dersom du tar et av legemidlene som er opplistet nedenfor:**

- legemidler som reduserer blodlevringen (f.eks. warfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroksan, acetylsalisylsyre)
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol) med mindre de kun påføres huden
- legemidler til behandling av unormal hjerterytme (f.eks. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).
Dersom du tar legemidler som inneholder amiodaron, kinidin eller verapamil, vil legen din kanskje be deg om å ta en lavere dose med Dabigatran etexilate Leon Farma, avhengig av hvorfor det er foreskrevet til deg. Se avsnitt 3.
- legemidler som motvirker organavstøting etter transplantasjon (f.eks. takrolimus, ciklosporin)
- en kombinasjon av glekaprevir og pibrentasvir (et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle hepatitt C)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, diklofenak)
- johannesurt, et plantelegemiddel mot depresjon
- antidepressive legemidler som kalles serotoninreopptakshemmere eller serotonin-noradrenalinreopptakshemmere
- rifampicin eller klaritromycin (to antibiotika)
- antivirale legemidler mot AIDS (f.eks. ritonavir)
- visse legemidler til behandling av epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin)

Graviditet og amming

Det er ikke kjent hvilke effekter Dabigatran etexilate Leon Farma kan ha på svangerskapet og det ufødte barnet. Du bør ikke ta dette legemidlet 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 Dabigatran etexilate Leon Farma.
Du bør ikke amme mens du tar Dabigatran etexilate Leon Farma.

Kjøring og bruk av maskiner

Dabigatran etexilate Leon Farma har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3.Hvordan du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler kan brukes hos voksne og barn i alderen 8 år eller eldre, som er i stand til å svelge kapslene hele. Det finnes andre alderstilpassede doseringsformer for behandling av barn under 8 år.

- Other pharmaceutical forms may be more appropriate for administration to this population such as coated granules which can be used in children aged less than 12 years as soon as the child is able to swallow soft food.
- Other pharmaceutical forms such as powder and solvent for oral solution should only be used in children aged less than 1 year.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Bruk Dabigatran etexilate Leon Farma som anbefalt for følgende tilstander:

Forebyggelse av blodproppdannelse etter kne- eller hofteprotese kirurgi

Den anbefalte dosen er **220 mg én gang daglig** (tatt som 2 kapsler à 110 mg).
Dersom **nyrefunksjonen din er redusert** til under halvparten av det normale, eller dersom du er **over 75 år**, er anbefalt dose **150 mg én gang daglig** (tatt som 2 kapsler à 75 mg).

Dersom du tar legemidler som inneholder **amiodaron, kinidin eller verapamil**, er anbefalt dose **150 mg én gang daglig** (tatt som 2 kapsler à 75 mg).

Dersom du tar **legemidler som inneholder verapamil og nyrefunksjonen din er redusert** til under halvparten av det normale, bør du behandles med en lavere dose Dabigatran etexilate Leon Farma på **75 mg** fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

For begge typer kirurgi bør behandlingen ikke startes dersom det forekommer blødning fra operasjonsstedet. Dersom behandlingen ikke kan starte før dagen etter inngrepet, bør den startes med 2 kapsler én gang daglig.

Etter kneprotese kirurgi

Du bør starte behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta én enkelt kapsel. Deretter tas to kapsler én gang daglig i totalt 10 dager.

Etter hofteprotese kirurgi

Du bør starte behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta én enkelt kapsel. Deretter tas to kapsler én gang daglig i totalt 28-35 dager.

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**.

Dersom du er **80 år eller eldre** er anbefalt dose 220 mg tatt som **én 110 mg kapsel to ganger daglig**.

Dersom du tar **legemidler som inneholder verapamil**, skal du behandles med en lavere dose Dabigatran etexilate Leon Farma på 220 mg tatt som **én 110 mg kapsel to ganger daglig**, fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

Dersom du har en **mulig høyere risiko for blødning**, kan legen din velge å foreskrive en dose på 220 mg tatt som **én 110 mg kapsel to ganger daglig**.

Du kan fortsette å ta dette legemidlet dersom hjerterytmen din må føres tilbake til det normale med en prosedyre som kalles konvertering av atrieflimmer. Ta Dabigatran etexilate Leon Farma slik legen din har sagt.

Hvis det har blitt satt inn en metallsylinder (stent) i et blodkar for å holde det åpent, i en prosedyre som kalles perkutan koronar intervensjon med stenting, kan du bli behandlet med Dabigatran etexilate Leon Farma etter at legen din har fastslått at normal kontroll over blodkoagulasjonen er oppnådd. Ta Dabigatran etexilate Leon Farma slik legen din har sagt.

Behandling av blodpropper og forebygging av at blodpropper danner seg på nytt hos barn

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

Den anbefalte dosen avhenger av vekt og alder. Legen din vil bestemme riktig dose. Legen din kan justere dosen i løpet av behandlingen. Fortsett å bruke alle andre legemidler med mindre legen din ber deg om å slutte å ta noen av dem.

Tabell 1 viser enkeltdoser og totale daglige doser med Dabigatran etexilate Leon Farma som skal gis to ganger daglig, i milligram (mg). Dosene avhenger av pasientens vekt i kilo (kg) og alder i år.

Tabell 1: Doseringstabell for Dabigatran etexilate Leon Farma-kapsler

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

Enkeltdoser som krever kombinasjoner av mer enn én kapsel:

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

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

220 mg: to 110 mg kapsler

185 mg: én 75 mg pluss én 110 mg kapsel

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

Hvordan du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å sikre at de kommer ned i magen. Kapselen må ikke knuses, tygges, eller innholdet tømmes ut da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Bytte av koagulasjonshemmende behandling

Dersom legen din ikke spesifikt har bedt deg om det, må du ikke bytte koagulasjonshemmende behandling.

Dersom du tar for mye av Dabigatran etexilate Leon Farma

For høyt inntak av dette legemidlet øker risikoen for blødning. Kontakt legen umiddelbart dersom du har tatt for mange kapsler. Det finnes spesifikke behandlingsalternativer.

Dersom du har glemt å ta Dabigatran etexilate Leon Farma

Forebyggelse av blodproppdannelse etter kne- eller hofteprotese kirurgi

Fortsett å ta de resterende daglige dosene av Dabigatran etexilate Leon Farma som foreskrevet, fra neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Bruk hos voksne: 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

Bruk hos barn: Behandling av blodpropper og forebyggelse av at blodpropper danner seg på nytt

En glemt dose kan fortsatt tas inntil 6 timer før neste foreskrevne dose.

Dersom det gjenstår mindre enn 6 timer til neste foreskrevne dose, skal en glemt dose utelates.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma

Bruk Dabigatran etexilate Leon Farma nøyaktig slik legen har foreskrevet. Du må ikke avbryte behandling med dette legemidlet uten å snakke med legen først, fordi risikoen for blodpropp kan være høyere hvis du avbryter behandlingen for tidlig. Kontakt legen hvis du får dårlig fordøyelse etter at du har tatt Dabigatran etexilate Leon Farma.

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.

Dabigatran etexilate Leon Farma påvirker blodlevringen. 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. Informer 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 gi deg en annen medisin.

Informer legen umiddelbart dersom du opplever en alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet.

Mulige bivirkninger 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 (substansen i de røde blodlegemene)
- unormale resultater av 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 hemoroider, fra 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
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- redusert andel blodlegemer
- allergisk reaksjon
- oppkast
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- kvalme
- sårsekresjon (utsondring av væske fra et kirurgisk innsnitt)
- økt nivå av leverenzymer
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

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 i blodet 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 mørkerøde, kløende kuler 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 eller pipende pust
- reduksjon i antallet av, eller til og med mangel på, hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)

- håravfall

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 hemoroider, fra 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 (substansen 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 resultater av 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 mørkerøde, kløende kuler forårsaket av allergisk reaksjon
- redusert andel blodlegemer
- økt nivå av leverenzymmer
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker eller pipende pust
- reduksjon i antallet av, eller til og med mangel på, hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- håravfall

I en klinisk studie ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteinfarkt med Dabigatran etexilate Leon Farma enn med warfarin, men totalt sett 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, fra 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
- blødninger kan forekomme fra hemoroider
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- dannelsen av blåmerker
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- 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
- kvalme
- oppkast
- buk- eller magesmerte
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- unormale resultater av leverfunksjonstester – økt nivå av leverenzymmer

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødninger kan forekomme, fra et kirurgisk innsnitt, 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 mørkerøde, kløende kuler forårsaket av allergisk reaksjon – vanskelig å svelge

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker eller pipende pust
- fall i mengde hemoglobin i blodet (substansen i de røde blodlegemene)
- redusert andel blodlegemer
- reduksjon i antallet av, eller til og med mangel på, hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer
- håravfall

I det kliniske studieprogrammet ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteinfarkt med Dabigatran etexilate Leon Farma enn med warfarin, men totalt sett var forekomsten lav. Det ble ikke sett noen ubalanse i antall tilfeller av hjerteinfarkt hos pasienter behandlet med dabigatran sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

Behandling av blodpropper og forebyggelse av at blodpropper danner seg på nytt hos barn

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- fall i antall blodplater i blodet
- utslett i form av mørkerøde, kløende kuler forårsaket av allergisk reaksjon

- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- dannelse av blåmerker
- neseblødning
- refluks av magesaft i spiserøret
- oppkast
- kvalme
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- dårlig fordøyelse
- håravfall
- økt nivå av leverenzzymer

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- reduksjon i antallet hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- blødninger kan forekomme i magen eller tarmen fra hjernen, endetarmen, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig) eller under huden
- fall i mengde hemoglobin i blodet (substansen i de røde blodlegemene)
- redusert andel blodlegemer
- kløe
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- buk- eller magesmerte
- betennelse i spiserør og mage
- allergisk reaksjon
- vanskelig å svelge
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- mangel på, hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- pustevansker eller pipende pust
- blødning
- blødninger kan forekomme i et ledd eller etter en skade, fra et kirurgisk innsnitt, eller fra injeksjonsstedet eller fra innstikkstedet for et venekateter
- blødninger kan forekomme fra hemoroider
- sår i mage eller tarm (inkludert sår i spiserøret)
- unormale resultater av leverfunksjonstester

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 Dabigatran etexilate Leon Farma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterbrettet etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Blister: Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dabigatran etexilate Leon Farma

- Virkestoff er dabigatran. Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatraneteksilat (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er vinsyre, hydroksypropylcellulose, talkum og hypromellose.
- Kapselskallet inneholder indigokarmin (E132), kaliumklorid, karragenan, titandioksid (E171) og hypromellose.

Hvordan Dabigatran etexilate Leon Farma ser ut og innholdet i pakningen

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg er kapsler (omtrent 19 mm) med en lyseblå ugjennomsiktig kapseltopp og lyseblå ugjennomsiktig kapselbunn, fylt med off-white til gulaktige pellets.

Dabigatran etexilate Leon Farma er tilgjengelig i pakninger som inneholder 10, 30, 60 eller 180 harde kapsler i aluminium-aluminium blisterpakninger. Dabigatran etexilate Leon Farma er tilgjengelig i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 eller 180 x 1 harde kapsler i perforerte endoseblister av aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

Tilvirker

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPAIN

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i februar 2024

Andre informasjonskilder

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg harde kapsler dabigatraneteksilat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 Dabigatran etexilate Leon Farma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Hvordan du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dabigatran etexilate Leon Farma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dabigatran etexilate Leon Farma er og hva det brukes mot

Dabigatran etexilate Leon Farma inneholder virkestoffet dabigatraneteksilat og tilhører en gruppe legemidler kalt antikoagulantia. Det virker ved å blokkere en substans i kroppen som inngår i dannelsen av blodpropper.

Dabigatran etexilate Leon Farma brukes hos voksne til å:

- forebygge blodpropp i hjernen (slag) og i andre blodårer i kroppen dersom du har en form for uregelmessig hjerterytme kalt ikke-klaffeassosiert atrieflimmer, og minst én annen risikofaktor.
- behandle blodpropper i venene i bena og lungene og til å forebygge at blodpropper danner seg på nytt i venene i bena og lungene.

Dabigatran etexilate Leon Farma brukes hos barn til å:

- behandle blodpropper og forebygge at blodpropper danner seg på nytt.

2. Hva du må vite før du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma

Bruk ikke Dabigatran etexilate Leon Farma

- dersom 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 (f.eks. magesår, skader eller blødninger i hjernen, nylig operasjon i hjernen eller øynene)
- dersom du har økt blødningstendens. Denne kan være medfødt, av ukjent årsak eller forårsaket av andre medisiner.

- dersom du tar legemidler for å forebygge dannelsen av blodpropp (f.eks. warfarin, rivaroksaban, apiksaban eller heparin), bortsett fra hvis du bytter blodfortynnende behandling, når du har en slange inn i en vene eller arterie og du får heparin gjennom denne slangen for å holde den åpen, eller mens hjerterytmen din føres tilbake til normalt gjennom en prosedyre som kalles kateterablasjon for atrieflimmer
- 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 via munnen, et legemiddel som motvirker organavstøting etter transplantasjon
- dersom du tar dronedaron, et legemiddel som brukes til å behandle unormal hjerterytme
- dersom du tar en kombinasjon av glekaprevir og pibrentasvir, et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle hepatitt C
- dersom du har fått operert inn en kunstig hjerteklaff, noe som krever permanent blodfortynning

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma. Du kan også få behov for å snakke med lege under behandling med dette legemidlet, hvis du opplever symptomer eller hvis du må gjennomgå kirurgisk inngrep.

Informér 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 økt blødningsrisiko, f.eks.:
 - dersom du nylig har hatt en blødning
 - dersom du har tatt en biopsi (vevsprøve) den siste måneden
 - dersom du har hatt en alvorlig skade (f.eks. 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. Se «Andre legemidler og Dabigatran etexilate Leon Farma» nedenfor.
 - 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 redusert nyrefunksjon, er tørst eller har redusert mengde mørk (konsentrert)/skummende urin.
 - dersom du er eldre enn 75 år
 - dersom du er voksen og veier 50 kg eller mindre
 - kun ved bruk hos barn: hvis barnet har en infeksjon omkring eller i hjernen
- dersom du har hatt et hjerteinfarkt eller dersom du er blitt diagnostisert med tilstander som øker risikoen for å utvikle et hjerteinfarkt
- dersom du har en leversykdom som kan forbindes med forandringer i blodprøver. Bruk av dette legemidlet anbefales ikke dersom dette er tilfellet.

Vær spesielt forsiktig med Dabigatran etexilate Leon Farma

- dersom du må ta en operasjon:
Det vil være nødvendig å stoppe Dabigatran etexilate Leon Farma midlertidig på grunn av økt blødningsrisiko under og en kort periode etter en operasjon. Det er svært viktig at du tar

Dabigatran etexilate Leon Farma før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen din har sagt.

- dersom en operasjon involverer et kateter eller en injeksjon i ryggraden din (f.eks. til epidural eller spinal anestesi eller smertelindring):
 - det er svært viktig at du tar Dabigatran etexilate Leon Farma før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen din har sagt.
 - kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever nummenhet eller svakhet i bena eller får problemer med tarmen eller blæren etter anestesi, da umiddelbar behandling er nødvendig.
- dersom du faller eller skader deg under behandling, spesielt dersom du slår hodet. Søk legehjelp umiddelbart. Det kan hende du må undersøkes av lege fordi du kan være utsatt for økt blødningsrisiko.
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen.

Andre legemidler og Dabigatran etexilate Leon Farma

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. **Du må spesielt rådføre deg med lege før du tar Dabigatran etexilate Leon Farma dersom du tar et av legemidlene som er opplistet nedenfor:**

- legemidler som reduserer blodleveringen (f.eks. warfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rivaroksaban, acetylsalisylsyre)
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol) med mindre de kun påføres huden
- legemidler til behandling av unormal hjerterytme (f.eks. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).
Dersom du tar legemidler som inneholder verapamil, kan legen din be deg om å ta en lavere dose med Dabigatran etexilate Leon Farma, avhengig av hvorfor det er foreskrevet til deg. Se avsnitt 3.
- legemidler som motvirker organavstøting etter transplantasjon (f.eks. takrolimus, ciklosporin)
- en kombinasjon av glekaprevir og pibrentasvir (et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle hepatitt C)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, diklofenak)
- johannesurt, et plantelegemiddel mot depresjon
- antidepressive legemidler som kalles serotoninreopptakshemmere eller serotonin-noradrenalinreopptakshemmere
- rifampicin eller klaritromycin (to antibiotika)
- antivirale legemidler mot AIDS (f.eks. ritonavir)
- visse legemidler til behandling av epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin)

Graviditet og amming

Det er ikke kjent hvilke effekter Dabigatran etexilate Leon Farma kan ha på svangerskapet og det ufødte barnet. Du bør ikke ta dette legemidlet 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 Dabigatran etexilate Leon Farma.

Du bør ikke amme mens du tar Dabigatran etexilate Leon Farma.

Kjøring og bruk av maskiner

Dabigatran etexilate Leon Farma har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler kan brukes hos voksne og barn i alderen 8 år eller eldre, som er i stand til å svelge kapslene hele. Det finnes andre alderstilpassede doseringsformer for behandling av barn under 8 år.

- Other pharmaceutical forms may be more appropriate for administration to this population such as coated granules which can be used in children aged less than 12 years as soon as the child is able to swallow soft food.
- Other pharmaceutical forms such as powder and solvent for oral solution should only be used in children aged less than 1 year.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Bruk Dabigatran etexilate Leon Farma som anbefalt for følgende tilstander:

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**.

Dersom du er **80 år eller eldre** er anbefalt dose 220 mg tatt som én **110 mg kapsel to ganger daglig**.

Dersom du tar **legemidler som inneholder verapamil**, skal du behandles med en lavere dose Dabigatran etexilate Leon Farma på 220 mg tatt som én **110 mg kapsel to ganger daglig**, fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

Dersom du har en **mulig høyere risiko for blødning**, kan legen din velge å foreskrive en dose på 220 mg tatt som én **110 mg kapsel to ganger daglig**.

Du kan fortsette å ta dette legemidlet dersom hjerterytmen din må føres tilbake til det normale med en prosedyre som kalles konvertering av atrieflimmer, eller ved en prosedyre som kalles kateterablasjon for atrieflimmer. Ta Dabigatran etexilate Leon Farma slik legen din har sagt.

Hvis det har blitt satt inn en metallsylinder (stent) i et blodkar for å holde det åpent, i en prosedyre som kalles perkutan koronar intervensjon med stenting, kan du bli behandlet med Dabigatran etexilate Leon Farma etter at legen din har fastslått at normal kontroll over blodkoagulasjonen er oppnådd. Ta Dabigatran etexilate Leon Farma slik legen din har sagt.

Behandling av blodpropper og forebyggelse av at blodpropper danner seg på nytt hos barn

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

Den anbefalte dosen avhenger av vekt og alder. Legen din vil bestemme riktig dose. Legen din kan justere dosen i løpet av behandlingen. Fortsett å bruke alle andre legemidler med mindre legen din ber deg om å slutte å ta noen av dem.

Tabell 1 viser enkeltdoser og totale daglige doser med Dabigatran etexilate Leon Farma, i milligram (mg). Dosene avhenger av pasientens vekt i kilo (kg) og alder i år.

Tabell 1: Doseringstabell for Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler

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

Enkeltdoser som krever kombinasjoner av mer enn én kapsel:

- 300 mg: to 150 mg kapsler eller
fire 75 mg kapsler
- 260 mg: én 110 mg pluss én 150 mg kapsel eller
én 110 mg pluss to 75 mg kapsler
- 220 mg: to 110 mg kapsler
- 185 mg: én 75 mg pluss én 110 mg kapsel
- 150 mg: én 150 mg kapsel eller
to 75 mg kapsler

Hvordan du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å sikre at de kommer ned i magen. Kapselen må ikke knuses, tygges, eller innholdet tømmes ut da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Bytte av koagulasjonshemmende behandling

Dersom legen din ikke spesifikt har bedt deg om det, må du ikke bytte koagulasjonshemmende behandling.

Dersom du tar for mye av Dabigatran etexilate Leon Farma

For høyt inntak av dette legemidlet øker risikoen for blødning. Kontakt legen umiddelbart dersom du har tatt for mange kapsler. Det finnes spesifikke behandlingsalternativer.

Dersom du har glemt å ta Dabigatran etexilate Leon Farma

En glemt dose kan fortsatt tas inntil 6 timer før neste foreskrevne dose. Dersom det gjenstår mindre enn 6 timer til neste foreskrevne dose, skal en glemt dose utelates. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma

Bruk Dabigatran etexilate Leon Farma nøyaktig slik legen har foreskrevet. Du må ikke avbryte behandling med dette legemidlet uten å snakke med legen først, fordi risikoen for blodpropp kan være høyere hvis du avbryter behandlingen for tidlig. Kontakt legen hvis du får dårlig fordøyelse etter at du har tatt Dabigatran etexilate Leon Farma.

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.

Dabigatran etexilate Leon Farma påvirker blodlevringen. 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 gi deg en annen medisin.

Informér legen umiddelbart dersom du opplever en alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet.

Mulige bivirkninger er angitt nedenfor i grupper etter hvor sannsynlig det er at de kan forekomme.

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 hemoroider, fra 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 (substansen 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 resultater av 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 mørkerøde, kløende kuler forårsaket av allergisk reaksjon
- redusert andel blodlegemer
- økt nivå av leverenzzymer
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker eller pipende pust
- reduksjon i antallet av, eller til og med mangel på hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- håravfall

I en klinisk studie ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteinfarkt med Dabigatran etexilate Leon Farma enn med warfarin, men totalt sett 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, fra 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
- blødninger kan forekomme fra hemoroider
- 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 (inkludert sår i spiserøret)
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- kvalme
- oppkast
- buk- eller magesmerte
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- unormale resultater av leverfunksjonstester
- økt nivå av leverenzzymer

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødninger kan forekomme, fra et kirurgisk innsnitt, 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 mørkerøde, kløende kuler forårsaket av allergisk reaksjon
- vanskelig å svelge

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker eller pipende pust
- fall i mengde hemoglobin i blodet (substansen i de røde blodlegemene)
- redusert andel blodlegemer
- reduksjon i antallet av, eller til og med mangel på, hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer
- håravfall

I det kliniske studieprogrammet ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteinfarkt med Dabigatran etexilate Leon Farma enn med warfarin, men totalt sett var forekomsten lav. Det ble ikke sett noen ubalanse i antall tilfeller av hjerteinfarkt hos pasienter behandlet med dabigatran sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

Behandling av blodpropper og forebyggelse av at blodpropper danner seg på nytt hos barn

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- fall i antall blodplater i blodet
- utslett i form av mørkerøde, kløende kuler forårsaket av allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- dannelse av blåmerker
- neseblødning
- refluks av magesaft i spiserøret
- oppkast
- kvalme
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- dårlig fordøyelse
- håravfall
- økt nivå av leverenzzymer

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- reduksjon i antallet hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- blødninger kan forekomme i magen eller tarmen fra hjernen, endetarmen, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig) eller under huden
- fall i mengde hemoglobin i blodet (substansen i de røde blodlegemene)
- redusert andel blodlegemer
- kløe
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- buk- eller magesmerte
- betennelse i spiserør og mage
- allergisk reaksjon
- vanskelig å svelge
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- mangel på, hvite blodlegemer (som bidrar til å bekjempe infeksjoner)
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals

- pustevansker eller pipende pust
- blødning
- blødninger kan forekomme i et ledd eller etter en skade, fra et kirurgisk innsnitt, eller fra injeksjonsstedet eller fra innstikkstedet for et venekateter
- blødninger kan forekomme fra hemoroider
- sår i mage eller tarm (inkludert sår i spiserøret)
- unormale resultater av leverfunksjonstester

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 Dabigatran etexilate Leon Farma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, eller blisterbrettet etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Blister: Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dabigatran etexilate Leon Farma

- Virkestoff er dabigatran. Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatraneteksilat (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er vinsyre, hydroksypropylcellulose, talkum og hypromellose.
- Kapselskallet inneholder indigokarmin (E132), kaliumklorid, karragenan, titandioksid (E171) og hypromellose.

Hvordan Dabigatran etexilate Leon Farma ser ut og innholdet i pakningen

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg er kapsler (omtrent 22 mm) lyseblå ugjennomsiktig kapseltopp og hvit ugjennomsiktig kapselbunn, fylt med off-white til gulaktige pellets.

Dabigatran etexilate Leon Farma er tilgjengelig i pakninger som inneholder 30, 60 eller 180 harde kapsler i aluminium-aluminium blisterpakninger.

Dabigatran etexilate Leon Farma er tilgjengelig i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 eller 180 x 1 harde kapsler i perforerte endoseblister av aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, SPAIN

Tilvirker

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPAIN

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Česká republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i februar 2024

Andre informasjonskilder

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

PASIENTKORT

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg harde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg harde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg harde kapsler

- Du/omsorgspersonen må alltid ha med seg dette kortet
- Forsikre deg om at du bruker nyeste versjon

Kjære pasient/omsorgsperson for et barn

Din/barnets lege har startet behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye slik at du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma på en sikker måte.

Da dette pasientkortet inneholder viktig informasjon om din/barnets behandling, er det viktig at du/barnet alltid har kortet med for å informere helsepersonell om at du/barnet bruker Dabigatran etexilate Leon Farma.

Informasjon om Dabigatran etexilate Leon Farma til pasienter/omsorgspersoner for barn

Om din/barnets behandling

- Dabigatran etexilate Leon Farma fortynner blodet. Det brukes til å behandle eksisterende blodpropper eller forhindre dannelsen av farlige blodpropper.
- Bruk alltid Dabigatran etexilate Leon Farma nøyaktig slik din/barnets lege har forklart deg. Du må aldri hoppe over en dose eller avbryte behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma uten først å rådføre deg med din/barnets lege.
- Informer din/barnets lege om alle andre legemidler du/barnet bruker.
- Informer din/barnets lege om at du bruker Dabigatran etexilate Leon Farma før eventuelle kirurgiske inngrep/invasive prosedyrer.
- Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann. Kapslen må ikke knuses, tygges eller innholdet tømmes ut av kapselen.

Når skal du søke medisinsk hjelp

- Inntak av Dabigatran etexilate Leon Farma kan øke blødningsrisikoen. Snakk med din/barnets lege umiddelbart hvis du/barnet opplever tegn og symptomer på blødning, for eksempel: hevelse, ubehag, uvanlig smerte eller hodepine, svimmelhet, blekhet, svakhet, uvanlig dannelse av blåmerker, neseblødning, blødning i tannkjøtt, uvanlig langvarig blødning fra kutt, unormal menstruasjonsblødning eller vaginal blødning, blod i urinen som kan være rosa eller brunt, rød/sort avføring, opphosting av blod, oppkast av blod eller kaffegrutlignende stoff.
- Ved fall eller skader, spesielt slag mot hodet, må det umiddelbart søkes legehjelp.
- Du må ikke avbryte behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma uten først å rådføre deg med din/barnets lege hvis du/barnet opplever halsbrann, kvalme, oppkast, ubehag i magen, føler deg oppblåst eller får smerte i øvre mageregion.

Informasjon om Dabigatran etexilate Leon Farma til helsepersonell

- Dabigatran etexilate Leon Farma er et oralt antikoagulantium (direkte trombinhemmer).
- Dabigatran etexilate Leon Farma må kanskje seponeres før kirurgiske inngrep eller andre invasive prosedyrer.
- Ved større blødninger må Dabigatran etexilate Leon Farma seponeres umiddelbart.
- Et spesifikt reverserende middel (idarusizumab) er tilgjengelig for voksne pasienter. Effekt og sikkerhet av det reverserende midlet idarusizumab har ikke blitt fastslått hos barn.
- Se preparatomtalene for Dabigatran etexilate Leon Farma og idarusizumab for detaljer og flere råd for å motvirke den koagulasjonshemmende virkningen av Dabigatran etexilate Leon Farma.

- Dabigatran etexilate Leon Farma skilles hovedsakelig ut gjennom nyrene, adekvat diurese må opprettholdes. Dabigatran etexilate Leon Farma kan fjernes ved dialyse.

Fyll ut informasjonen nedenfor eller be din/barnets lege om å gjøre det.

Pasientinformasjon

Pasientens navn

Fødselsdato

Indikasjon for antikoagulasjon

Dose av Dabigatran etexilate Leon Farma