

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 75 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi

Anbefalte doser med Pradaxa og behandlingsvarighet for primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi er vist i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger og behandlingsvarighet for primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom 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 Pradaxa	220 mg Pradaxa 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 Pradaxa	150 mg Pradaxa 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 Pradaxa

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

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

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 Pradaxa på samme tidspunkt neste dag.

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Seponering av Pradaxa

Seponering av Pradaxa-behandling 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 Pradaxa til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til Pradaxa:

Det parenterale antikoagulantiet bør seponeres og Pradaxa 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

Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa og disse legemidlene tas på samme tidspunkt.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som samtidig behandles med verapamil, bør det vurderes å redusere Pradaxa-dosen 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).

Vekt

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 Pradaxa i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom hos pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

Administrasjonsmåte

Pradaxa er til oral bruk

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinal sår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (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 og dronedaron (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

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

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

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

Risikofaktorer

Tabell 2 gir en oversikt over faktorer som kan gi økt blødningsrisiko.

Tabell 2: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

Farmakodynamiske og -kinetiske faktorer	<ul style="list-style-type: none">• Alder ≥ 75 år
Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	<p><u>I høy grad</u></p> <ul style="list-style-type: none">• moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/min CrCL)• 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)
Farmakodynamiske interaksjoner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• ASA og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopidogrel• NSAID• 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 pasienter < 50 kg (se pkt. 5.2).

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. Pradaxa skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen.

Nøye klinisk observasjon

Nøye observasjon for å se etter tegn til blødning eller anemi anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved flere risikofaktorer (se tabell 2 over). Det bør utvises spesiell forsiktighet når Pradaxa administreres samtidig med verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp hemmere) og spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med lett til moderat nedsatt 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 Pradaxa

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

Hvis alvorlige blødninger oppstår, må behandlingen seponeres, årsaken til blødningen undersøkes og bruk av det spesifikke reverserende midlet Praxbind (idarusizumab) kan vurderes (se pkt. 4.9 Håndtering av blødningskomplikasjoner).

Dosereduksjon

En dosereduksjon er anbefalt som vist i pkt. 4.2.

Bruk av protonpumpehemmere

Administrering av en protonpumpehemmer (PPI) kan vurderes for å forebygge GI blødning.

Laboratorieparametere for koagulasjon

Selv om det generelt ikke er nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjon ved bruk av Pradaxa, kan imidlertid måling av antikoagulasjonseffekten av dabigatran være nyttig for å avdekke for stor eksponering av dabigatran hvis det også er tilstedeværelse av tilleggsfaktorer for blødning. 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)-test er upålitelig hos pasienter behandlet med Pradaxa og falske positive forhøyede INR-verdier er blitt rapportert. Måling av INR bør derfor ikke utføres.

Tabell 3 viser terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko (se pkt. 5.1).

Tabell 3: Terskelverdier av koagulasjonstester målt rett før neste dose som kan være forbundet med økt blødningsrisiko

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

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

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

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

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

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

Subakutt kirurgi/intervensjoner

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

Planlagt kirurgi

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

Tabell 4 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer.

Tabell 4: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer

Nyrefunksjon (CrCL i ml/min)	Estimert halveringstid (timer)	Pradaxa 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)

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunksjon

Prosedyrer slik som spinalanestesi vil kreve fullstendig hemostatisk funksjon.

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

Postoperativ fase

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

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

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

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

Hoftefrakturkirurgi

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

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med forhøyede leverenzymmer > 2 ganger øvre normalverdi ble ekskludert fra kontrollerte kliniske utprøvinger som undersøkte forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom etter elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. Klinisk erfaring fra denne pasientgruppen er ikke tilgjengelig, derfor er bruk av Pradaxa 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 indukere er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av dabigatran og bør unngås (Se pkt. 4.5 og 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Transportinteraksjoner:

Dabigatraneteksilat er et substrat av effluks transportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp hemmere (se tabell 5) forventes å gi økt dabigatran plasmakonsentrasjon.

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

Tabell 5: 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 multippel oral dosering av 400 mg ketokonazol en 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 multippel 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.
<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 avhenger av tid fra administrering og verapamil formulering (se pkt. 4.2 og 4.4).

	<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 Pradaxa ble gitt sammen med en enkelt oral dose på 600 mg amiodaron, forble absorpsjonsgraden og -hastigheten av amiodaron og dets aktive metabolitt DEA i alt vesentlig uforandret. Dabigatran AUC og C_{max} økte med henholdsvis ca. 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	<p>Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en laddningsdose 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 laddningsdose 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 laddningsdose 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 laddningsdose.</p> <p>Samtidig administrering av 90 mg tikagrelor 2 ganger daglig (vedlikeholdsdose) med 110 mg dabigatraneteksilat økte justert dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ henholdsvis 1,26 ganger og 1,29 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene.</p>
Posakonazol	Posakonazol hemmer også P-gp til en viss grad, men er ikke blitt klinisk undersøkt. Forsiktighet bør utvises når Pradaxa administreres sammen med posakonazol.
<u>P-gp indukere</u>	
Samtidig bruk bør unngås.	
f.eks. rifampicin, johannesurt	Samtidig administrering er forventet å redusere dabigatrankonsentrasjoner.

(Hypericum perforatum), karbamazepin eller fenytoin)	Predosering av induseren rifampicin 600 mg én gang daglig i 7 dager reduserte total dabigatran toppkonsentrasjon og total eksponering med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den induserende effekten avtok og resulterte i en dabigatraneksponering nær referanseområdet pr. dag 7 etter avsluttet rifampicinbehandling. Ingen økning i biotilgjengelighet ble observert etter ytterligere 7 dager.
<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 Pradaxa.
<u>P-gp substrat</u>	
Digoksin	I en studie med 24 friske individer, hvor Pradaxa ble gitt samtidig med digoksin, ble ingen endringer for digoksin og ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen for dabigatran sett.

Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

Det foreligger ingen eller kun begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med Pradaxa: antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (LMWH) og heparinderivater (fondaparinux, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.3), og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dekstran og sulfinyprazon (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 6: 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 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 behandling med 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 enoksaparin behandling og betraktes ikke som klinisk signifikant. Andre dabigatran-relaterte antikoagulasjonstester ble ikke signifikant endret av forbehandling med enoksaparin.
--	---

Andre interaksjoner

Tabell 7: 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 forebyggelse av slag hos pasienter med atrieflimmer (RE-LY).
<i>Substanser som påvirker gastrisk pH</i>	
Pantoprazol	Ved samtidig administrasjon av Pradaxa og pantoprazol, ble det sett en reduksjon av AUC for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med Pradaxa i kliniske studier og samtidig PPI-behandling syntes ikke å redusere effekten av Pradaxa.
Ranitidin	Ranitidin gitt sammen med Pradaxa 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 enzymer. Relaterte legemiddelinteraksjoner forventes derfor ikke med dabigatran.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

Ingen tilgjengelige humane data.

I dyrestudier ble det observert en effekt på kvinnelig fertilitet som redusert antall implantasjoner og økt preimplantasjonstap ved 70 mg/kg (5 ganger plasma eksponeringsnivå hos pasienter). Ingen andre effekter på kvinnelig fertilitet ble observert. Det var ingen påvirkning på mannlig fertilitet. Ved toksiske doser hos mordyrene (5-10 ganger plasma eksponeringsnivå hos pasienter), ble det observert

redusert vekt og levedyktighet hos fostrene, samt økt føtal variasjon hos rotte og kanin. I pre- og post-natalstudien ble en økning i føtal mortalitet observert ved doser toksiske for avkommet (en dose som tilsvarer et plasma eksponeringsnivå som er 4 ganger høyere enn det som observeres hos pasienter).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

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

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

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

Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabell 8 viser bivirkninger klassifisert etter organsystem og frekvens i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 8: Bivirkninger

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

Blødning fra hemorroider	Mindre vanlige
Diaré	Mindre vanlige
Kvalme	Mindre vanlige
Oppkast	Mindre vanlige
Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Sjeldne
Gastroøsofagitt	Sjeldne
Gastroøsofageal refluks sykdom	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
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Hemartrose	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	
Urogenital blødning, inkludert hematuri	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Blødning ved injeksjonsstedet	Sjeldne
Blødning ved innstikk av kateter	Sjeldne
Blodig væsning	Sjeldne
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Blødning ved sår	Mindre vanlige
Postoperativt hematom	Mindre vanlige
Postoperativ blødning	Mindre vanlige
Postoperativ væsning	Mindre vanlige
Sårsekresjon	Mindre vanlige
Blødning ved innsnittstedet	Sjeldne
Anemi postoperativt	Sjeldne
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	
Sårdrenering	Sjeldne
Postoperativ drenering	Sjeldne

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødningsreaksjoner

På grunn av den farmakologiske virkemåten, kan bruk av Pradaxa forbindes med en økt risiko for skjult eller åpenbar blødning fra vev eller organer. 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 Pradaxa, 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. de pasientene med moderat nedsatt nyrefunksjon og/eller 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, er blitt rapportert for Pradaxa. Derfor må muligheten for blødning vurderes ved

evaluering av tilstanden hos enhver antikoagulert pasient. Et spesifikt reverserende middel for dabigatran, idarucizumab, er tilgjengelig i tilfelle ukontrollert blødning oppstår (se pkt. 4.9).

Tabell 9 viser antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning i behandlingsperioden i de to pivotale kliniske utprøvingene av VTE-profylakse, etter dose.

Tabell 9: Antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning

	Pradaxa 150 mg N (%)	Pradaxa 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)

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 Pradaxadoser enn anbefalt utsetter pasienten for økt risiko for blødning.

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

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av Pradaxabehandling. 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 utprøvinger (se pkt. 5.2).

Håndtering av blødningskomplikasjoner

Ved blødningskomplikasjoner må Pradaxabehandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Avhengig av den kliniske situasjonen bør passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon vurderes.

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

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

Avhengig av lokal tilgjengelighet bør det overveies om en koagulasjonseksperter 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 administrasjon absorberes dabigatraneteksilat raskt, og omdannes til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel direkte trombinhemmer og står for hovedaktiviteten i plasma.

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

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

Generelt kan man anta at målingene av antikoagulerende aktivitet kan reflektere dabigatran nivåer og gi en veiledning for vurdering av blødningsrisiko. Mer enn 90^{nde} persentil av dabigatrankonsentrasjon ved bunn (rett før neste dose) eller en koagulasjonsundersøkelse som aPTT målt ved bunn (for aPTT-terskelverdier, se pkt. 4.4, tabell 3) regnes som forenelig med økt blødningsrisiko.

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

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Etnisk opprinnelse

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

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

I 2 store randomiserte, parallell gruppe, dobbelblinde dosebekreftende kliniske studier, fikk pasienter som gjennomgikk større elektive ortopediske inngrep (en studie av kneprotesekirurgi og en av hofteprotesekirurgi) Pradaxa 75 mg eller 110 mg innen 1-4 timer etter inngrepet og deretter 150 mg eller 220 mg 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 rutine venografi) og mortalitet av alle årsaker utgjorde det primære endepunktet for begge studier. Forekomst av større VTE (inkludert LE og proksimal DVT, både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutine venografi) og VTE-relatert mortalitet var det sekundære endepunktet og anses å ha bedre klinisk relevans.

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

Punktestimatet for insidensen av større VTE og VTE-relatert mortalitet for 150 mg dosen var litt dårligere enn enoksaparin (tabell 10). Bedre resultater ble sett for 220 mg dosen hvor punktestimatet for større VTE var litt bedre enn enoksaparin (tabell 10).

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

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

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

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

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

Data for endepunktet påviste større blødninger er vist i tabell 12.

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

Studie	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 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 11: Analyse av total VTE og mortalitet av alle årsaker i behandlingsperioden i RE-NOVATE og RE-MODEL studiene ved ortopedisk kirurgiske inngrep

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

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

Studie	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 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 og hos pasienter som har fått satt inn kunstig hjerteklaff for mer enn 3 måneder siden. Flere tromboemboliske hendelser (hovedsakelig slag og symptomatiske/asymptomatiske mekaniske klaffetromboser) og flere blødningstilfeller ble observert med dabigatraneteksilat enn med warfarin. Større blødninger manifesterte seg i overveiende grad som hemopericardium postoperativt, spesielt hos pasienter som startet tidlig med dabigatraneteksilatbehandling (dvs. fra dag 3) etter operasjon av kunstig hjerteklaff (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

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

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

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

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 13.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Tabell 13: Halveringstid av total dabigatran hos friske frivillige og pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

Eldre pasienter:

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

Nedsatt leverfunksjon:

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

Kroppsvekt:

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

Kjønn:

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

Etnisk opprinnelse:

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

Farmakokinetiske interaksjoner:

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Vinsyre
Akasiagummi
Hypromellose
Dimetikon 350
Talkum
Hydroksypropylcellulose

Kapselskall

Karragenan
Kaliumklorid

Titandioksid
Hypromellose

Svart trykkfarge
Skjellakk
Jernoksid, svart (E172)
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisters og boks
3 år

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisters:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks:

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker inneholdende 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 harde kapsler i perforert aluminium endose blisters.

Eske inneholdende 6 blisterark (60 x 1) i perforert aluminium endose hvite blisters.

Polypropylen boks med skrukork inneholdende 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mars 2008
Dato for siste fornyelse: 8. januar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 110 mg dabigatraneteksilat (som mesilat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi

Anbefalte doser med Pradaxa og behandlingsvarighet for primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi er vist i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger og behandlingsvarighet for primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom 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 Pradaxa	220 mg Pradaxa 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 Pradaxa	150 mg Pradaxa 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 Pradaxa

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

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

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 Pradaxa på samme tidspunkt neste dag.

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Seponering av Pradaxa

Seponering av Pradaxa-behandling 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 Pradaxa til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til Pradaxa:

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og Pradaxa 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

Pradaxa er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (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 Pradaxa 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 Pradaxa og disse legemidlene tas på samme tidspunkt.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som samtidig behandles med verapamil, bør det vurderes å redusere Pradaxa-dosen 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).

Vekt

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 Pradaxa i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom hos pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

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

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

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

	Doseringsanbefaling
Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer	300 mg Pradaxa tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig
Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	300 mg Pradaxa 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 ≥ 80 år	daglig dose på 220 mg Pradaxa tatt som én kapsel à 110 mg to ganger daglig
Pasienter som samtidig bruker verapamil	
<u>Dosereduksjon bør vurderes</u>	
Pasienter 75-80 år	daglig dose med Pradaxa 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	

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

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

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling med Pradaxa

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

- Før behandling med Pradaxa startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne kreatininclearance (CrCL) for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Nyrefunksjonen må også undersøkes ved mistanke om reduksjon i nyrefunksjonen 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 > 75 år:

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

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

Behandlingsvarighet

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

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

Indikasjon	Behandlingsvarighet
Forebyggelse 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 Pradaxadose 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 Pradaxa

Seponering av Pradaxa-behandling 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 Pradaxa til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til Pradaxa:

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa
- CrCL ≥ 30- < 50 ml/min, VKA bør startes 2 dager før seponering av Pradaxa

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

Fra VKA til Pradaxa:

VKA bør seponeres og Pradaxa kan tas når INR er < 2.0 .

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

Pasienter kan fortsette behandling med Pradaxa 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 Pradaxa 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 Pradaxa i kombinasjon med platehemmere etter at hemostase er oppnådd (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre

For doseringsendringer i denne populasjonen, se tabell 2 ovenfor.

Pasienter med blødningsrisiko

Nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) bør utføres hos pasienter med økt blødningsrisiko (se pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2) og dosejusteringer kan gjøres individuelt utifra en avveining av fordeler og ulemper hos den enkelte (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.

En 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

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

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

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

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 Pradaxa 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).

Pediatrisk populasjon

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

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

Administrasjonsmåte

Pradaxa er til oral bruk

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinal sår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (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 og dronedaron (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

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

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

I kliniske studier var Pradaxa 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 klopidoogrel 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

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	<ul style="list-style-type: none">• Alder ≥ 75 år
Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	<p><u>I høy grad:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/min CrCL)• 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)
Farmakodynamiske interaksjoner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• ASA og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopidoogrel• NSAID• 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 pasienter < 50 kg (se pkt. 5.2).

Forholdsregler og håndtering av blødningsrisiko

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. Pradaxa skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen.

Nøye klinisk observasjon

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 Pradaxa administreres samtidig med verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp hemmere) og spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med lett til moderat nedsatt 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 Pradaxa

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

Hvis alvorlige blødninger oppstår, må behandlingen seponeres, årsaken til blødningen undersøkes og bruk av det spesifikke reverserende midlet Praxbind (idarusizumab) kan vurderes (se pkt. 4.9 Håndtering av blødningskomplikasjoner).

Dosereduksjon

En dosereduksjon bør enten vurderes eller er anbefalt som vist i pkt. 4.2.

Bruk av protonpumpehemmere

Administrering av en protonpumpehemmer (PPI) kan vurderes for å forebygge GI blødning.

Laboratorieparametere for koagulasjon

Selv om det generelt ikke er nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjon ved bruk av Pradaxa, kan imidlertid måling av antikoagulasjonseffekten av dabigatran være nyttig for å avdekke for stor eksponering av dabigatran hvis det også er tilstedeværelse av tilleggsfaktorer for blødning. 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)- test er upålitelig hos pasienter behandlet med Pradaxa 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 som kan være forbundet med økt blødningsrisiko (se pkt. 5.1).

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

Test (rett før neste dose)	Indikasjon	
	Primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom 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 gjennomgår kirurgisk inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko ved samtidig bruk av Pradaxa. Derfor kan det være behov for midlertidig seponering av Pradaxa ved kirurgiske inngrep.

Pasienter kan fortsette behandling med Pradaxa i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Det er ingen tilgjengelige data for 110 mg Pradaxa 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 kontroll av antikoagulasjonsbehandling er berettiget. Utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2) og må tas i betraktning før prosedyrer. Ved slike tilfeller kan koagulasjonstest (se pkt. 4.4 og 5.1) være nyttig for å avgjøre om hemostasen er svekket.

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

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

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

Subakutt kirurgi/intervensjoner

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

Planlagt kirurgi

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

Tabell 6 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer.

Tabell 6: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer

Nyrefunksjon (CrCL i ml/min)	Estimert halveringstid (timer)	Pradaxa 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)

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunksjon:

Prosedyrer slik som spinalanestesi vil kreve fullstendig hemostatisk funksjon.

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

Postoperativ fase

Pradaxa-behandling 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 moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min) bør behandles med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

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

Hoftefrakturkirurgi

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Interaksjon med legemidler som inducerer P-gp

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

Hjerteinfarkt (MI)

I fase III studien, RE-LY (forebygging 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 subgrupper hadde høyest absolutt risiko for hjerteinfarkt og lik relativ risiko uavhengig av behandlingsarm: pasienter med tidligere hjerteinfarkt, pasienter ≥ 65 år med enten diabetes eller koronarsykdom, pasienter med venstre ventrikel ejejsjonsfraksjon $< 40\%$, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Høyere risiko for hjerteinfarkt ble 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)

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Transportinteraksjoner

Dabigatraneteksilat er et substrat av effluks transportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp hemmere (se tabell 7) forventes å gi økt dabigatran plasmakonsentrasjon.

Hvis ikke annet er spesifikt beskrevet, er nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) påkrevet når dabigatran er administrert samtidig med sterke P-gp hemmere. 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 multippel oral dosering av 400 mg ketokonazol en gang daglig.
Dronedaron	Da dabigatraneteksilat og dronedaron ble gitt på samme tidspunkt, økte den totale dabigatran $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} henholdsvis ca. 2,4 ganger og 2,3 ganger etter multippel dosering av 400 mg dronedaron to ganger daglig, og henholdsvis ca. 2,1 ganger og 1,9 ganger etter en enkelt dose på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Basert på <i>in vitro</i> resultater kan lignende effekt som med ketokonazol forventes.
<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

	<p>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.</p>
<p><i>Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk (se pkt. 4.2 og 4.4)</i></p>	
Verapamil	<p>Da dabigatraneteksilat (150 mg) ble gitt sammen med oralt verapamil, økte C_{max} og AUC for dabigatran, men størrelsen av denne endringen avhenger av tid fra administrering og verapamil formulering (se pkt. 4.2 og 4.4).</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	<p>Da Pradaxa ble gitt sammen med en enkelt oral dose på 600 mg amiodaron, forble absorpsjonsgraden og -hastigheten av amiodaron og dets aktive metabolitt DEA i alt vesentlig uforandret. Dabigatran AUC og C_{max} økte med henholdsvis ca. 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).</p>
Kinidin	<p>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).</p>
Klaritromycin	<p>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.</p>
Tikagrelor	<p>Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en laddningsdose 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 laddningsdose 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 laddningsdose 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 laddningsdose.</p> <p>Samtidig administrering av 90 mg tikagrelor 2 ganger daglig (vedlikeholdsdose) med 110 mg dabigatraneteksilat økte justert dabigatran AUC_{τ,ss} og $C_{max,ss}$ henholdsvis 1,26 ganger og 1,29 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene.</p>
Posakonazol	<p>Posakonazol hemmer også P-gp til en viss grad, men er ikke blitt klinisk</p>

	undersøkt. Forsiktighet bør utvises når Pradaxa administreres sammen med posakonazol.
<u>P-gp indukere</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 en gang daglig i 7 dager reduserte total dabigatran toppkonsentrasjon og total eksponering med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den induserende effekten avtok og resulterte i en dabigatraneksponering nær referanseområdet pr. dag 7 etter avsluttet rifampicinbehandling. Ingen økning i biotilgjengelighet ble observert etter ytterligere 7 dager.
<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 induker). Disse er ikke blitt undersøkt og anbefales derfor ikke ved samtidig behandling med Pradaxa.
<u>P-gp substrat</u>	
Digoksin	I en studie med 24 friske individer, hvor Pradaxa ble gitt samtidig med digoksin, ble ingen endringer for digoksin og ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen for dabigatran sett.

Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

Det foreligger ingen eller kun begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med Pradaxa: antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (LMWH) og heparinderivater (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.3), og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, 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 likevel 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 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 plateaggregasjonshekkelse 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 behandling med 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 RE-LY i alle behandlingsgruppene.
<u><i>Substanser som påvirker gastrisk pH</i></u>	
Pantoprazol	Ved samtidig administrasjon av Pradaxa og pantoprazol, ble det sett en reduksjon av AUC for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med Pradaxa i kliniske studier og samtidig PPI-behandling syntes ikke å redusere effekten av Pradaxa.
Ranitidin	Ranitidin gitt sammen med Pradaxa 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 enzymer. Relaterte legemiddelinteraksjoner forventes derfor ikke med dabigatran.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

Ingen tilgjengelige humane data.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerhet av Pradaxa har blitt evaluert i ti fase III-studier med 23 393 pasienter som fikk Pradaxa (se tabell 10).

Tabell 10: Antall pasienter som ble studert, maksimal daglig dose i fase III-studier

Indikasjon	Antall pasienter behandlet med Pradaxa	Maksimal daglig dose
Primær forebygging av venøs tromboembolisme ved ortopedisk kirurgi	6684	220 mg
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer	6059 5983	300 mg 220 mg
DVT/LE-behandling (RE-COVER, RE-COVER II)	2553	300 mg
DVT/LE-forebygging (RE-MEDY, RE-SONATE)	2114	300 mg

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

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

Pasientpopulasjonene behandlet i de tre indikasjonene er ikke sammenlignbare, og blødningshendelsene er fordelt over flere organklasse systemer (SOC). En oppsummering utifra indikasjon over større blødninger og enhver blødning er angitt i tabell 12–16 nedenfor.

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

Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabell 11 viser bivirkninger identifisert fra studiene for forebygging av primær VTE etter hoft eller kneprotesekirurgi, studien av forebygging av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer og DVT/LE behandlings- og DVT/LE profylaksestudiene. Disse er klassifisert etter 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 11: Bivirkninger

Organklasse	Frekvens		
	Forebygging av primær VTE etter hoft eller kneprotesekirurgi	Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer	DVT/LE behandling og DVT/LE profylakse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige

Redusert hemoglobin	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Trombocytopeni	Sjeldne	Mindre vanlige	Sjeldne
Redusert hematokrit	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			
Hypersensitivitet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Utslett	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Pruritus	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Angioødem	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Urtikaria	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Bronkospasme	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer			
Intrakranial hemoragi	Sjeldne	Mindre vanlige	Sjeldne
Karsykdommer			
Hematom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning fra sår	Mindre vanlige	-	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Epistakse	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hemoptyse	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer			
Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Abdominal smerte	Sjeldne	Vanlige	Mindre vanlige
Diaré	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Dyspepsi	Sjeldne	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Rektal blødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Blødning fra hemorroider	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofagitt	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	Sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Oppkast	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Dysfagi	Sjeldne	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier			
Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester	Vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ALAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ASAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Økte leverenzymmer	Mindre vanlige	Sjeldne	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer			
Hudblødning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Hemartrose	Mindre vanlige	Sjeldne	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
Urogenital blødning, inkludert hematuri	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Blødning ved injeksjonsstedet	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Blødning ved innstikk av kateter	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne

Blodig væsning	Sjeldne	-	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			
Blødning ved sår	Mindre vanlige	Sjeldne	Mindre vanlige
Blødning ved innsnittstedet	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Postoperativt hematom	Mindre vanlige	-	-
Postoperativ blødning	Mindre vanlige	-	-
Anemi postoperativt	Sjeldne	-	-
Postoperativ væsning	Mindre vanlige	-	-
Sårsekresjon	Mindre vanlige	-	-
Kirurgiske og medisinske prosedyrer			
Sårdrenering	Sjeldne	-	-
Postoperativ drenering	Sjeldne	-	-

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødningsreaksjoner

På grunn av den farmakologiske virkemåten, kan bruk av Pradaxa forbindes med en økt risiko for skjult eller åpenbar blødning fra vev eller organer. 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 Pradaxa, 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. de pasientene med moderat nedsatt nyrefunksjon og/eller 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, er blitt rapportert for Pradaxa. Derfor må muligheten for blødning vurderes ved evaluering av tilstanden hos enhver antikoagulert pasient. Et spesifikt reverserende middel for dabigatran, idarucizumab, er tilgjengelig i tilfelle ukontrollerbar blødning oppstår (se pkt. 4.9).

Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi

Tabell 12 viser antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning i behandlingsperioden i de to pivotale kliniske utprøvingene av VTE-profylakse, etter dose.

Tabell 12: Antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning

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

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

Tabell 13 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 13: Blødningshendelser i en studie som undersøker forebygging av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer

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

Pasienter som ble randomisert til Pradaxa 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 Pradaxa. Pasienter randomisert til Pradaxa 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 Pradaxa 150 mg to ganger daglig hadde signifikant høyere risiko for større GI blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 1.48 [$p = 0.0005$]), som primært ble observert hos pasienter ≥ 75 år.

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

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

Tabell 14 viser blødningshendelser i de samlede pivotale studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). I de samlede studiene var forekomsten av de primære sikkerhetsendepunktene større blødning, større eller klinisk relevant blødning og enhver blødning i dabigatraneteksilatgruppen signifikant lavere enn i warfaringruppen ved en nominell alfaverdi på 5 %.

Tabell 14: Blødningshendelser i studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

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

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

Tabell 15 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-MEDY som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). Noen blødningshendelser (større blødningshendelser/klinisk relevante blødningshendelser, enhver blødning) var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk Pradaxa sammenlignet med de som fikk warfarin.

Tabell 15: Blødningshendelser i studien RE-MEDY som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

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

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

Tabell 16 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). Forekomsten av kombinasjonen større blødninger/klinisk relevante blødninger og forekomsten av enhver blødning, var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk placebo sammenlignet med de som fikk Pradaxa.

Tabell 16: Blødningshendelser i studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

	Pradaxa 150 mg 2 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.

Pediatrik populasjon (DVT/LE)

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Høyere Pradaxadoser enn anbefalt utsetter pasienten for økt risiko for blødning.

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

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av Pradaxa behandling. 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 utprøvinger (se pkt. 5.2).

Håndtering av blødningskomplikasjoner

Ved blødningskomplikasjoner må Pradaxabehandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Avhengig av den kliniske situasjonen bør passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon vurderes.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

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

Generelt kan man anta at målingene av antikoagulerende aktivitet kan reflektere dabigatran nivåer og gi en veiledning for vurdering av blødningsrisiko. Mer enn 90^{nde} persentil av dabigatrankonsentrasjon ved bunn (rett før neste dose) eller en koagulasjonsundersøkelse som aPTT målt ved bunn (for aPTT-terskelverdier, se pkt. 4.4, tabell 5) regnes som forenelig med økt blødningsrisiko.

Primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom ved ortopedisk kirurgi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og 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^{nde} - 75^{nde} persentil).

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Etnisk opprinnelse

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

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

I 2 store randomiserte, parallell gruppe, dobbelblinde dosebekreftende kliniske studier, fikk pasienter som gjennomgikk større elektive ortopediske inngrep (en studie av kneprotesekirurgi og en av hofteprotesekirurgi) Pradaxa 75 mg eller 110 mg innen 1-4 timer etter inngrepet og deretter 150 mg eller 220 mg 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 rutine venografi) og mortalitet av alle årsaker utgjorde det primære endepunktet for begge studier. Forekomst av større VTE (inkludert LE og proksimal DVT, både symptomatisk og asymptomatisk, påvist ved rutine venografi) og VTE-relatert mortalitet var det sekundære endepunktet og anses å ha bedre klinisk relevans.

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

Punkttestimatet for insidensen av større VTE og VTE-relatert mortalitet for 150 mg dosen var litt dårligere enn enoksaparin (tabell 17). Bedre resultater ble sett for 220 mg dosen hvor punkttestimatet for større VTE var litt bedre enn enoksaparin (tabell 17).

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 17.

Data for endepunktene total VTE og mortalitet av alle årsaker er vist i tabell 18.

Data for endepunktet påviste større blødninger er vist i tabell 19.

Tabell 17: Analyse av større VTE og VTE-relatert mortalitet i behandlingsperioden i RE-MODEL og RE-NOVATE studiene ved ortopedisk kirurgiske inngrep

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

Tabell 18: Analyse av total VTE og mortalitet av alle årsaker i behandlingsperioden i RE-NOVATE og RE-MODEL studiene ved ortopedisk kirurgiske inngrep

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

Tabell 19: Større blødninger (MBE) ved hver behandling i RE-MODEL og RE-NOVATE studiene

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

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

Den kliniske evidensen for effekten av dabigatraneteksilat kommer fra RE-LY studien (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy). RE-LY var en multisenter, multinasjonal, randomisert, parallellgruppe studie som sammenlignet 2 blandede doser dabigatraneteksilat (110 mg

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

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

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

Tabell 20-22 viser nøkkelresultater i hele populasjonen:

Tabell 20: Analyse av første tilfelle av slag eller systemisk embolisme (primært endepunkt) i RE-LY studien

	Pradaxa 110 mg to ganger daglig	Pradaxa 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 21: Analyse av første tilfelle av iskemisk eller hemorragisk slag i RE-LY studien

	Pradaxa 110 mg to ganger daglig	Pradaxa 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 22: Analyse av total- og kardiovaskulær overlevelse i RE-LY studien.

	Pradaxa 110 mg to ganger daglig	Pradaxa 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 23-25 angir resultater av primære effekt og sikkerhetsendepunkter i relevante subpopulasjoner:

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

Tabell 23: Hazard Ratio og 95% CI for slag/systemisk embolisme per subgruppe

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

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

Tabell 24: Hazard Ratio og 95% CI for større blødninger per subgruppe

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

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

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

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

Forekomsten av hendelser, inkludert større blødning 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. Alvorlige 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 tillegg, 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 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 alvorlige 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 (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 dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE) hos voksne (DVT/LE behandling)

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

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

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

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

Tabell 25: 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.

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

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

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

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

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

Tabell 26: 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.

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

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

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

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

Tabell 27: 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.

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

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

Pediatrik populasjon

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

Farmakokinetikken og farmakodynamikken av dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig i tre påfølgende dager (totalt 6 doser) ved slutten av standard anikoagulasjonsterapi, ble vurdert i en åpen sikkerhets- og tolerabilitetsstudie med 9 stabile ungdommer (12 til < 18 år). Alle pasienter fikk en initial oral dose på 1,71 (\pm 10 %) mg/kg dabigatraneteksilat (80 % av voksen dose 150 mg/ 70 kg justert for pasientens vekt). Basert på dabigatrankonsentrasjoner og klinisk vurdering, ble dosen deretter endret til en måldose på 2,14 (\pm 10 %) mg/kg dabigatraneteksilat (100 % av voksen dose

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

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

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

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 28.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Tabell 28: Halveringstid av total dabigatran hos friske frivillige og pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

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

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

plasmakonsentrasjon sammenlignet med pasienter med CrCL > 80 ml/min. Tilsvarende verdier for CrCL ble funnet i RE-COVER II.

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

Eldre pasienter:

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Kroppsvekt

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

Kjønn

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

Etnisk opprinnelse:

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Vinsyre

Akasiagummi

Hypromellose

Dimetikon 350

Talkum

Hydroksypropylcellulose

Kapselskall

Karragenan

Kaliumklorid

Titandioksid

Indigokarmin (E132)

Hypromellose

Svart trykkfarge

Skjellakk

Jernoksid, svart (E172)

Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister og boks

3 år

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker inneholdende 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 harde kapsler i perforert aluminium endose blister. Multipakning inneholdende 3 pakninger à 60 x 1 harde kapsler (180 harde kapsler) i perforert aluminium endose blister.

Multipakning inneholdende 2 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (100 harde kapsler) i perforert aluminium endose blister.

Eske inneholdende 6 blisterark (60 x 1) i perforert aluminium endose hvite blister.

Polypropylen boks med skrukork inneholdende 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mars 2008

Dato for siste fornyelse: 8. januar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 150 mg dabigatraneteksilat (som mesilat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

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

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

	Doseringsanbefaling
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer	300 mg Pradaxa tatt som én kapsel à 150 mg to ganger daglig
Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebygging av residerende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	300 mg Pradaxa 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 ≥ 80 år	daglig dose på 220 mg Pradaxa 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 Pradaxa 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	

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

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

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling med Pradaxa

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

- Før behandling med Pradaxa startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne kreatininclearance (CrCL) for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Nyrefunksjonen må også undersøkes ved mistanke om reduksjon i nyrefunksjonen 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 > 75 år:

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

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

Behandlingsvarighet

Behandlingsvarighet for Pradaxa 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 Pradaxadose 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 Pradaxa

Seponering av Pradaxa-behandling 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 Pradaxa til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til Pradaxa:

Det parenterale antikoagulantiumet bør seponeres og Pradaxa 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 Pradaxa til vitamin K-antagonist (VKA):

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

- CrCl \geq 50 ml/min, VKA bør startes 3 dager før seponering av Pradaxa
- CrCl \geq 30- $<$ 50 ml/min, VKA bør startes 2 dager før seponering av Pradaxa

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

Fra VKA til Pradaxa:

VKA bør seponeres og Pradaxa kan tas når INR er $<$ 2.0.

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

Pasienter kan fortsette behandling med Pradaxa 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 Pradaxa to ganger daglig. Det er ikke nødvendig å seponere Pradaxa (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 Pradaxa i kombinasjon med platehemmere etter at hemostase er oppnådd (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre

For doseringsendringer i denne populasjonen, se tabell 1 ovenfor.

Pasienter med blødningsrisiko

Nøye klinisk observasjon (som ser etter tegn til blødning eller anemi) bør utføres hos pasienter med økt blødningsrisiko (se pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2) og dosejusteringer kan gjøres individuelt utifra en avveining av fordeler og ulemper hos den enkelte (se tabell 1 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.

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

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

Administrasjonsmåte

Pradaxa er til oral bruk

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min)
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinal sår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (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 og dronedaron (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

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

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

I kliniske studier, var Pradaxa 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 3) omfatter samtidig behandling med plateaggregasjonshemmere som klopido­grel og acetylsalicylsyre (ASA) eller ikke-steroid­e antiinflammatoriske midler (NSAID), 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

Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	<ul style="list-style-type: none"> • Alder ≥ 75 år
Faktorer som øker plasmakonsentrasjon av dabigatran	<p><u>I høy grad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/min CrCL) • 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)
Farmakodynamiske interaksjoner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopido­grel • NSAID • 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 pasienter < 50 kg (se pkt. 5.2).

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. Pradaxa skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen.

Nøye klinisk observasjon

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 Pradaxa administreres samtidig med verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp hemmere) og spesielt ved forekomst av blødninger og hos pasienter med lett til moderat nedsatt 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 Pradaxa

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

Hvis alvorlige blødninger oppstår, må behandlingen seponeres, årsaken til blødningen undersøkes og bruk av det spesifikke reverserende midlet Praxbind (idarusizumab) kan vurderes (se pkt. 4.9 Håndtering av blødningskomplikasjoner).

Dosereduksjon

En dosereduksjon bør enten vurderes eller er anbefalt som vist i pkt. 4.2.

Bruk av protonpumpehemmere

Administrering av en protonpumpehemmer (PPI) kan vurderes for å forebygge GI blødning.

Laboratorieparametere for koagulasjon

Selv om det generelt ikke er nødvendig med rutinemessig monitorering av antikoagulasjon ved bruk av Pradaxa, kan imidlertid måling av antikoagulasjonseffekten av dabigatran være nyttig for å avdekke for stor eksponering av dabigatran hvis det også er tilstedeværelse av tilleggsfaktorer for blødning. 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)- test er upålitelig hos pasienter behandlet med Pradaxa 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 som kan være forbundet med økt blødningsrisiko (se pkt. 5.1)

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

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

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

Pasienter kan fortsette behandling med Pradaxa i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Det er ikke nødvendig å seponere Pradaxa (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 kontroll av antikoagulasjonsbehandling er berettiget. Utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2) og må tas i betraktning før prosedyrer. Ved slike tilfeller kan koagulasjonstest (se pkt. 4.4 og 5.1) være nyttig for å avgjøre om hemostasen er svekket.

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

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

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

Subakutt kirurgi/intervensjoner

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

Planlagt kirurgi

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

Tabell 5 sammenfatter seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer.

Tabell 5: Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer

Nyrefunksjon (CrCL i ml/min)	Estimert halveringstid (timer)	Pradaxa 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)

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunksjon:

Prosedyrer slik som spinalanestesi vil kreve fullstendig hemostatisk funksjon.

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

Postoperativ fase

Pradaxa-behandling 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 moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30-50 ml/min) bør behandles med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

Da det foreligger begrensede data vedrørende effekt og sikkerhet av Pradaxa 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 Pradaxa 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 indukere er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av dabigatran og bør unngås (Se pkt. 4.5 og 5.2).

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 subgrupper hadde høyest absolutt risiko for hjerteinfarkt og lik relativ risiko uavhengig av behandlingsarm: pasienter med tidligere hjerteinfarkt, pasienter ≥ 65 år med enten diabetes eller koronarsykdom, pasienter med venstre ventrikkle ejeksjonsfraksjon < 40%, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Høyere risiko for hjerteinfarkt ble 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)

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Transportinteraksjoner:

Dabigatraneteksilat er et substrat av effluks transportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp hemmere (se tabell 6) forventes å gi økt dabigatran plasmakonsentrasjon.

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

Tabell 6: 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 en 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 enkelt dose på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Basert på <i>in vitro</i> resultater kan lignende effekt som med ketokonazol forventes.
<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 avhenger av tid fra administrering og verapamil formulering (se pkt. 4.2 og 4.4). Den største økningen i dabigatraneksponering ble observert med første dose av en verapamilformulering med rask frisetting gitt en time før inntak av dabigatraneteksilat (økning i C _{max} med ca. 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 Pradaxa ble gitt sammen med en enkelt oral dose på 600 mg amiodaron, forble absorpsjonsgraden og -hastigheten av amiodaron og dets aktive metabolitt DEA i alt vesentlig uforandret. Dabigatran AUC og C _{max} økte med henholdsvis ca. 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	Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en laddningsdose 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 laddningsdose 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 laddningsdose 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 laddningsdose. Samtidig administrering av 90 mg tikagrelor 2 ganger daglig (vedlikeholdsdose) med 110 mg dabigatraneteksilat økte justert dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ henholdsvis 1,26 ganger og 1,29 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene.
Posakonazol	Posakonazol hemmer også P-gp til en viss grad, men er ikke blitt klinisk undersøkt. Forsiktighet bør utvises når Pradaxa administreres sammen med posakonazol.
<u>P-gp indukere</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 en gang daglig i 7 dager reduserte total dabigatran toppkonsentrasjon og total eksponering med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den induserende effekten avtok og resulterte i en dabigatraneksponering nær referanseområdet pr. dag 7 etter avsluttet rifampicinbehandling. Ingen økning i biotilgjengelighet ble observert etter ytterligere 7 dager.
<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 Pradaxa.
<u>P-gp substrat</u>	
Digoksin	I en studie med 24 friske individer, hvor Pradaxa ble gitt samtidig med digoksin, ble ingen endringer for digoksin og ingen klinisk relevante endringer i eksponeringen for dabigatran sett.

Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

Det foreligger ingen eller kun begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med Pradaxa: antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (LMWH) og heparinderivater (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.3), og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, 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 likevel 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 7: 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 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 behandling med 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 8: 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 administrasjon av Pradaxa og pantoprazol, ble det sett en reduksjon av AUC for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med Pradaxa i kliniske studier og samtidig PPI-behandling syntes ikke å redusere effekten av Pradaxa.
Ranitidin	Ranitidin gitt sammen med Pradaxa 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 enzymer. Relaterte legemiddelinteraksjoner forventes derfor ikke med dabigatran.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

Ingen tilgjengelige humane data.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerhet av Pradaxa har blitt evaluert i en pivotal studie som undersøkte forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer i to aktivt kontrollerte DVT/LE behandlingsstudier og i en aktivt kontrollert DTV/LE profylaksestudie. I disse fire fase III-studiene fikk 16 709 pasienter Pradaxa (se tabell 9).

Tabell 9: Antall pasienter som ble studert, maksimal daglig dose i fase III-studier

Indikasjon	Antall pasienter behandlet med Pradaxa	Maksimal daglig dose
Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer	6059 5983	300 mg 220 mg
DVT/LE-behandling (RE-COVER, RE-COVER II)	2553	300 mg
DVT/LE-forebyggelse (RE-MEDY, RE-SONATE)	2114	300 mg

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

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

Pasientpopulasjonene behandlet i de tre indikasjonene er ikke sammenlignbare, og blødningshendelsene er fordelt over flere organklasse systemer (SOC). En oppsummering utifra indikasjon over større blødninger og enhver blødning er angitt i tabell 11–14 nedenfor.

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

Tabellarisk liste over bivirkninger

Tabell 10 viser bivirkninger identifisert fra studien av forebyggelse av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer og DVT/LE behandlings- og DVT/LE profylaksestudiene. Bivirkningene 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 10: Bivirkninger

Organklasse	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
Forstyrrelser i immunsystemet		
Hypersensitivitet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Utslett	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Pruritus	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Sjeldne	Sjeldne
Angioødem	Sjeldne	Sjeldne
Urtikaria	Sjeldne	Sjeldne
Bronkospasme	Ikke kjent	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer		
Intrakranial hemoragi	Mindre vanlige	Sjeldne
Karsykdommer		
Hematom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Blødning	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Epistakse	Vanlige	Vanlige
Hemoptyse	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer		
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige
Abdominal smerte	Vanlige	Mindre vanlige
Diaré	Vanlige	Mindre vanlige
Dyspepsi	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Vanlige	Mindre vanlige
Rektal blødning	Mindre vanlige	Vanlige
Blødning fra hemorroider	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinalsår, inkludert øsofagealt sår	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofagitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastroøsofageal refluksykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Oppkast	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Dysfagi	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier		
Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ALAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet ASAT	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Økte leverenzymmer	Sjeldne	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Sjeldne	Ikke kjent
Hud og underhudssykdommer		
Hudblødning	Vanlige	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Hemartrose	Sjeldne	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier		
Urogenital blødning, inkludert	Vanlige	Vanlige

hematuri		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Blødning ved injeksjonsstedet	Sjeldne	Sjeldne
Blødning ved innstikk av kateter	Sjeldne	Sjeldne
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
Blødning ved sår	Sjeldne	Mindre vanlige
Blødning ved innsnittstedet	Sjeldne	Sjeldne

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødningsreaksjoner

På grunn av den farmakologiske virkemåten, kan bruk av Pradaxa forbindes med en økt risiko for skjult eller åpenbar blødning fra vev eller organer. 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 Pradaxa, 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. de pasientene med moderat nedsatt nyrefunksjon og/eller 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, er blitt rapportert for Pradaxa. Derfor må muligheten for blødning vurderes ved evaluering av tilstanden hos enhver antikoagulert pasient. Et spesifikt reverserende middel for dabigatran, idarucizumab, er tilgjengelig i tilfelle ukontrollerbar blødning oppstår (se pkt. 4.9).

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

Tabell 11 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 11: Blødningshendelser i en studie som undersøker forebygging av tromboembolisk slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer

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

Pasienter som ble randomisert til Pradaxa 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 Pradaxa. Pasienter randomisert til Pradaxa 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 Pradaxa 150 mg to ganger daglig hadde signifikant høyere risiko for større GI blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 1.48 [$p = 0.0005$]), som primært ble observert hos pasienter ≥ 75 år.

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

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

Tabell 12 viser blødningshendelser i de samlede pivotale studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). I de samlede studiene var forekomsten av de primære sikkerhetsendepunktene større blødning, større eller klinisk relevant blødning og enhver blødning i dabigatraneteksilatgruppen signifikant lavere enn i warfaringruppen ved en nominell alfaverdi på 5 %.

Tabell 12: Blødningshendelser i studiene RE-COVER og RE-COVER II som undersøkte behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

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

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

Tabell 13 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-MEDY som undersøkte forebygging av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). Noen blødningshendelser (større blødningshendelser/klinisk relevante blødningshendelser, enhver blødning) var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk Pradaxa sammenlignet med de som fikk warfarin.

Tabell 13: Blødningshendelser i studien RE-MEDY som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

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

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

Tabell 14 viser blødningshendelser i den pivotale studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE). Forekomsten av kombinasjonen større blødninger/klinisk relevante blødninger og forekomsten av enhver blødning, var signifikant lavere ved en nominell alfaverdi på 5 % hos pasienter som fikk placebo sammenlignet med de som fikk Pradaxa.

Tabell 14: Blødningshendelser i studien RE-SONATE som undersøkte forebyggelse av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE)

	Pradaxa 150 mg 2 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.

Pediatrik populasjon (DVT/LE)

I den kliniske studien 1160.88 fikk totalt 9 pasienter (alder 12 - < 18 år) med diagnosen primær VTE, en initial oral dose dabigatraneteksilat på 1,71 (\pm 10 %) mg/kg kroppsvekt. På bakgrunn av dabigatrankonsentrasjonene bestemt ved fortynnet trombintest og klinisk vurdering, ble dosen justert til en måldose dabigatraneteksilat på 2,14 (\pm 10 %) mg/kg kroppsvekt. I behandlingsperioden

opplevde 2 (22,1 %) pasienter milde relaterte bivirkninger (gastroøsofageal refluks/abdominalsmerte; abdominalt ubehag) og 1 (11,1 %) pasient opplevde en ikke-relatert alvorlig bivirkning (residiverende VTE i benet) i perioden > 3 dager etter avsluttet behandling med dabigatraneteksilat.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Høyere Pradaxadoser enn anbefalt utsetter pasienten for økt risiko for blødning.

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

Overdreven antikoagulasjon kan kreve avbrytelse av Pradaxa behandling. 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 utprøvinger (se pkt. 5.2).

Håndtering av blødningskomplikasjoner

Ved blødningskomplikasjoner må Pradaxabehandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Avhengig av den kliniske situasjonen bør passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon vurderes.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

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

Generelt kan man anta at målingene av antikoagulerende aktivitet kan reflektere dabigatran nivåer og gi en veiledning for vurdering av blødningsrisiko. Mer enn 90^{nde} persentil av dabigatrankonsentrasjon ved bunn (rett før neste dose) eller en koagulasjonsundersøkelse som aPTT målt ved bunn (for aPTT-terskelverdier, se pkt. 4.4, tabell 4) regnes som forenelig med økt blødningsrisiko.

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

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

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

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

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

- var 90^{nde} persentil av dabigatran plasmakonsentrasjoner ca 146 ng/ml målt ved bunn (10-16 timer etter foregående dose),

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Etnisk opprinnelse

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

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

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

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

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

Tabell 15-17 viser nøkkelresultater i hele populasjonen:

Tabell 15: Analyse av første tilfelle av slag eller systemisk embolisme (primært endepunkt) i RE-LY studien

	Pradaxa 110 mg to ganger daglig	Pradaxa 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 16: Analyse av første tilfelle av iskemisk eller hemorragisk slag i RE-LY studien

	Pradaxa 110 mg to ganger daglig	Pradaxa 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 17: Analyse av total- og kardiovaskulær overlevelse i RE-LY studien.

	Pradaxa 110 mg to ganger daglig	Pradaxa 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 18-19 angir resultater av primære effekt og sikkerhetsendepunkter i relevante subpopulasjoner:

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

Tabell 18: Hazard Ratio og 95 % CI for slag/systemisk embolisme per subgruppe

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

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

Tabell 19: Hazard Ratio og 95 % CI for større blødninger per subgruppe

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

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

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

I løpet av de 2,5 ekstra 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. Alvorlige 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 tillegg, 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 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 alvorlige 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 dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat-gruppen og 22 (6,9 %) pasienter i warfarin-gruppen (riskodifferanse -5,3 %; 95 % KI -8,4, -2,2; P=0,0009). Det var ingen hendelser med slag/systemisk embolisme/TIA (sammensatt) i dabigatraneksilat-armen, og én hendelse (TIA) i warfarin-armen fra ablasjon og til 8 uker post-ablasjon. Denne eksplorative studien viste at dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat (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 dabigatraneksilat 110 mg to ganger daglig, dobbelbehandling med dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat enn i gruppen som fikk trippelbehandling med warfarin: 14 hendelser (1,4 %) i gruppen som fikk dobbelbehandling med 110 mg dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat 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 dabigatraneksilat, 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 en PCI med stenting.

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

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

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

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

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

Tabell 20: 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.

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

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

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

Hensikten med RE-MEDY studien var å sammenligne sikkerhet og effekt av oralt dabigatraneteksilat (150 mg to ganger daglig) med warfarin (mål INR 2,0-3,0) til langtidsbehandling og 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 21: 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.

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

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

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

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

Tabell 22: 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.

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

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

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

Pediatrik populasjon

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

Farmakokinetikken og farmakodynamikken av dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig i tre påfølgende dager (totalt 6 doser) ved slutten av standard anikoagulasjonsterapi, ble vurdert i en åpen sikkerhets- og tolerabilitetsstudie med 9 stabile ungdommer (12 til < 18 år). Alle pasienter fikk en initial oral dose på 1,71 (\pm 10 %) mg/kg dabigatraneteksilat (80 % av voksen dose 150 mg/ 70 kg justert for pasientens vekt). Basert på dabigatrankonsentrasjoner og klinisk vurdering, ble dosen deretter endret til en måldose på 2,14 (\pm 10 %) mg/kg dabigatraneteksilat (100 % av voksen dose

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

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

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

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 23.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Tabell 23: Halveringstid av total dabigatran hos friske frivillige og pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

Clearance av dabigatran ved hemodialyse ble undersøkt hos 7 pasienter med terminal nyresvikt (ESRD) uten atrieflimmer. Dialyse ble utført med dialysat strømningshastighet på 700 ml/min, i 4 timer og en blodstrømhastighet på enten 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Dette resulterte i 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 aktivitet av dabigatran avtar ved avtakende plasmakonsentrasjoner og prosedyren påvirket ikke sammenhengen mellom farmakokinetikk og farmakodynamikk.

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

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

plasmakonsentrasjon sammenlignet med pasienter med CrCL > 80 ml/min. Tilsvarende verdier for CrCL ble funnet i RE-COVER II.

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

Eldre pasienter:

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Kroppsvekt

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

Kjønn

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

Etnisk opprinnelse:

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

Farmakokinetiske interaksjoner:

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Vinsyre

Akasiagummi

Hypromellose

Dimetikon 350

Talkum

Hydroksypropylcellulose

Kapselskall

Karragenan

Kaliumklorid

Titandioksid

Indigokarmin (E132)

Hypromellose

Svart trykkfarge

Skjellakk

Jernoksid, svart (E172)

Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister og boks

3 år

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Hold boksen tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker inneholdende 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 harde kapsler i perforert aluminium endose blister.

Multipakning inneholdende 3 pakninger à 60 x 1 harde kapsler (180 harde kapsler) i perforert aluminium endose blister.

Multipakning inneholdende 2 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (100 harde kapsler) i perforert aluminium endose blister.

Eske inneholdende 6 blisterark (60 x 1) i perforert aluminium endose hvite blister.

Polypropylen boks med skrukork inneholdende 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

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

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mars 2008

Dato for siste fornyelse: 8. januar 2018

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. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- ### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for en informasjonspakke for hver indikasjon rettet mot alle leger som kan forventes å forskrive/bruke Pradaxa. Hensikten med denne informasjonspakken er å øke oppmerksomheten omkring den potensielle blødningsrisikoen ved behandling med Pradaxa og å gi veiledning for hvordan man skal håndtere denne risikoen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at informasjonsmaterialets innhold og format, sammen med en kommunikasjonsplan, er godkjent av de nasjonale legemiddelmyndighetene før pakken distribueres. Informasjonspakken må være tilgjengelig for distribusjon for alle indikasjoner før lansering i medlemsstaten.

Legens informasjonspakke skal inneholde:

- Preparatomtale
- Forskrivningsveiledning
- Pasientkort

Forskrivningsveiledningen bør inneholde følgende sikkerhetsinformasjon:

- Detaljert informasjon om populasjoner med potensielt høyere blødningsrisiko
- Informasjon om legemidler som er kontraindisert eller som bør brukes med forsiktighet på grunn av økt blødningsrisiko og/eller økt dabigatraneksponering
- Kontraindikasjon for pasienter med kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling
Anbefalinger for måling av nyrefunksjon
- Anbefalinger for dosereduksjon i risikopopulasjoner
- Håndtering ved overdosering
- Bruk av koagulasjonstester og tolkning av disse
- At alle pasienter skal få et pasientkort og råd om:
 - Tegn og symptomer på blødning og når de skal søke hjelp hos helsepersonell
 - Viktigheten av å etterleve behandlingen
 - Behovet for alltid å ha med seg pasientkortet
 - Behovet for å informere helsepersonell om samtidig bruk av andre legemidler
 - Behovet for å informere helsepersonell om at de tar Pradaxa hvis de trenger kirurgi eller invasive prosedyrer
- Bruksanvisning for hvordan man tar Pradaxa

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også sørge for at det finnes et pasientkort i hver legemiddelpakning. Teksten i pasientkortet er inkludert i Vedlegg III.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE til BLISTER 75 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 75 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

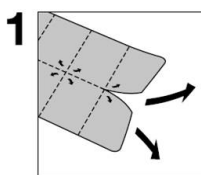
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

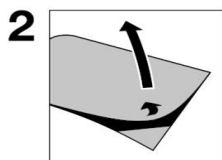
10 x1 harde kapsler
30 x1 harde kapsler
60 x1 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/001 10 x 1 kapsler
EU/1/08/442/002 30 x 1 kapsler
EU/1/08/442/003 60 x 1 kapsler
EU/1/08/442/017 60 x 1 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE til BLISTER 110 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

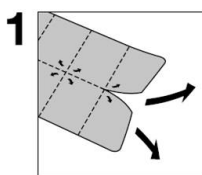
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

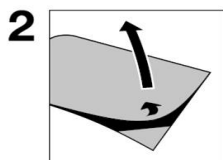
10 x 1 harde kapsler
30 x 1 harde kapsler
60 x 1 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/005 10 x 1 kapsler
EU/1/08/442/006 30 x 1 kapsler
EU/1/08/442/007 60 x 1 kapsler
EU/1/08/442/018 60 x 1 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNING 180 (3 PAKKER Å 60 HARDE KAPSLER) – UTEN BLUE BOX – 110 mg HARDE KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

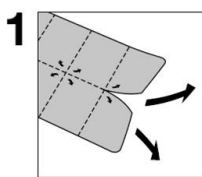
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

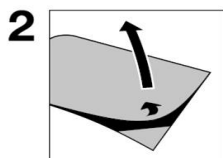
60 x 1 harde kapsler. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING 180 (3 PAKKER Å 60 HARDE KAPSLER),
PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED BLUE BOX – 110 mg HARDE KAPSLER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 180 (3 pakker å 60 x 1) harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNING 100 (2 PAKKER Å 50 HARDE KAPSLER) – UTEN BLUE BOX – 110 mg HARDE KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

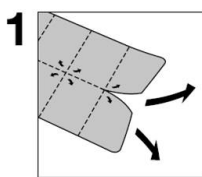
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

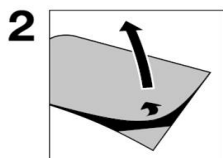
50 x 1 harde kapsler. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/015

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING 100 (2 PAKKER Å 50 HARDE KAPSLER),
PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED BLUE BOX – 110 mg HARDE KAPSLER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 100 (2 pakker à 50 x 1) harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/015

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE til BLISTER 150 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

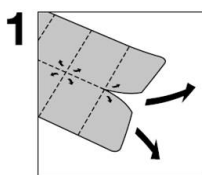
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

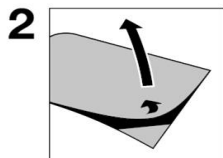
10 x 1 harde kapsler
30 x 1 harde kapsler
60 x 1 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/009 10 x 1 kapsler
EU/1/08/442/010 30 x 1 kapsler
EU/1/08/442/011 60 x 1 kapsler
EU/1/08/442/019 60 x 1 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNING 180 (3 PAKKER Å 60 HARDE KAPSLER) – UTEN BLUE BOX – 150 mg HARDE KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

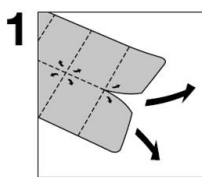
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

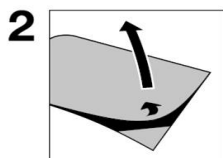
60 x 1 harde kapsler. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING 180 (3 PAKKER Å 60 HARDE KAPSLER),
PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED BLUE BOX – 150 mg HARDE KAPSLER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 180 (3 pakker å 60 x 1) harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

MULTIPAKNING 100 (2 PAKKER Å 50 HARDE KAPSLER) – UTEN BLUE BOX – 150 mg HARDE KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

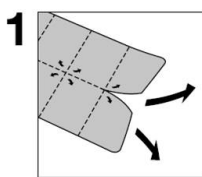
3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

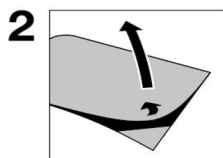
50 x 1 harde kapsler. Del av multipakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.



Riv av



Trekk av

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/016

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING 100 (2 PAKKER Å 50 HARDE KAPSLER),
PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED BLUE BOX – 150 mg HARDE KAPSLER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 100 (2 pakker à 50 x 1) harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/016

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg

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
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 75 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 75 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ HVITE
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 75 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 75 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 110 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ HVITE
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 110 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 150 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ HVITE
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 150 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

 Trekk av

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE OG ETIKETT til BOKS 75 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 75 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 75 mg (gjelder kun esken)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE OG ETIKETT til BOKS 110 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 110 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 110 mg (gjelder kun esken)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE OG ETIKETT til BOKS 150 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pradaxa 150 mg harde kapsler
dabigatranetexilat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Svelges hele. Må ikke knuses, deles eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Pasientkort i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/442/013

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pradaxa 150 mg (gjelder kun esken)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Pradaxa 75 mg harde kapsler dabigatraneteksilat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pradaxa er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa
3. Hvordan du bruker Pradaxa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pradaxa er og hva det brukes mot

Pradaxa 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.

Pradaxa brukes til å forebygge dannelsen av blodpropp i venene etter kne- og hofteprotese kirurgi hos voksne.

2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa

Bruk ikke Pradaxa dersom

- du er allergisk overfor dabigatraneteksilat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- du har en pågående blødning
- 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)
- du har økt blødningstendens. Denne kan være medfødt, av ukjent årsak eller forårsaket av andre medisiner.
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 slang 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
- du har alvorlig nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan være livstruende
- du tar ketokonazol eller itrakonazol via munnen, legemidler til behandling av soppinfeksjoner
- du tar ciklosporin via munnen, et legemiddel som motvirker organavstøting etter transplantasjon
- du tar dronedaron, et legemiddel som brukes til å behandle unormal hjerterytme
- du har fått operert inn en kunstig hjerteklaff, noe som krever permanent blodfortynning

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Pradaxa. Du kan også få behov for å snakke med lege under behandling med Pradaxa, hvis du opplever symptomer eller hvis du må gjennomgå kirurgisk inngrep.

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 Pradaxa» 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 nedsatt nyrefunksjon, er tørst eller har forbigående redusert mørk (konsentrert) urin
 - dersom du er eldre enn 75 år
 - dersom du veier 50 kg eller mindre
- du har hatt et hjerteinfarkt eller hvis du er blitt diagnostisert med tilstander som øker risiko for å utvikle et hjerteinfarkt
- du har en leversykdom som kan forbindes med forandringer i blodprøver. Bruk av Pradaxa anbefales ikke dersom dette er tilfelle.

Vær spesielt forsiktig med Pradaxa

- dersom du må ta en operasjon:

Det vil være nødvendig å stoppe Pradaxa midlertidig på grunn av økt blødningsrisiko under og en kort periode etter en operasjon. Det er svært viktig at du tar Pradaxa 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 Pradaxa før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen din har sagt.
 - kontakt legen din umiddelbart hvis 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 selv under behandling, spesielt hvis du slår deg i hodet, kan du være utsatt for økt blødningsrisiko. Søk legehjelp umiddelbart for å få utført en medisinsk undersøkelse.

Barn og ungdom

Pradaxa anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Pradaxa

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. **Du må spesielt rådføre deg med lege før du tar Pradaxa 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).
Hvis du tar legemidler som inneholder amiodaron, kinidin eller verapamil, vil legen din be deg om å ta en lavere dose med Pradaxa. Se også avsnitt 3.
- legemidler som motvirker organavstøting etter transplantasjon (f.eks. takrolimus, ciklosporin)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, diklofenak)
- johannesurt, et plantelegemiddel mot depresjon
- antidepressive medisiner 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 Pradaxa kan ha på svangerskapet og det ufødte barnet. Du bør ikke ta Pradaxa hvis du er gravid, hvis ikke legen din sier at det er trygt for deg. Hvis du er kvinne i fruktbar alder, bør du unngå å bli gravid under behandling med Pradaxa.

Du bør ikke amme mens du tar Pradaxa.

Kjøring og bruk av maskiner

Pradaxa har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Pradaxa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er **220 mg én gang daglig** (tatt som 2 kapsler Pradaxa 110 mg).

Hvis **nyrefunksjonen din er redusert** til under halvparten av det normale eller hvis du er **over 75 år**, er anbefalt dose **150 mg én gang daglig** (tatt som 2 kapsler Pradaxa 75 mg).

Hvis du tar legemidler som inneholder **amiodaron, kinidin eller verapamil**, er anbefalt dose **150 mg én gang daglig** (tatt som 2 kapsler Pradaxa 75 mg).

Hvis du tar **legemidler som inneholder verapamil og nyrefunksjonen din er redusert** til under halvparten av det normale, bør du behandles med en lavere dose Pradaxa på **75 mg** fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

For begge typer kirurgi bør behandlingen ikke startes hvis det forekommer blødning fra operasjonsstedet. Hvis behandlingen ikke kan starte før dagen etter inngrepet, bør den startes med 2 kapsler én gang daglig.

Etter kneprotesekirurgi

Du bør starte behandling med Pradaxa innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta en enkelt kapsel. Deretter tas 2 kapsler én gang daglig i totalt 10 dager.

Etter hofteprotesekirurgi

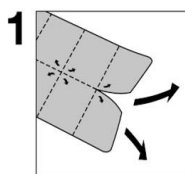
Du bør starte behandling med Pradaxa innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta en enkelt kapsel. Deretter tas 2 kapsler én gang daglig i totalt 28 - 35 dager.

Hvordan du bruker Pradaxa

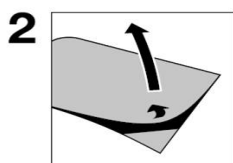
Pradaxa kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å sikre levering til magen. Kapselen må ikke knuses, tygges, eller innholdet tømmes ut da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Veiledning for åpning av blistere

Følgende illustrasjoner viser hvordan du tar Pradaxa kapsler ut av blisteren



Riv en enkelt blister av blisterarket langs den perforerte linjen.



Trekk av aluminiumsfolien og ta ut kapselen.

- Ikke trykk kapslene ut gjennom folien.
- Ikke trekk av folien før du trenger en kapsel.

Veiledning for boksen

- Trykk ned og vri om for å åpne lokket.
- Ta ut kapselen, sett lokket på boksen igjen med en gang, og hold boksen tett lukket.

Bytte av koagulasjonshemmende behandling

Dersom legen din ikke spesifikt har bedt deg om det, må du ikke bytte koagulasjonshemmende behandling.

Dersom du tar for mye av Pradaxa

For høyt inntak av Pradaxa øker risikoen for blødning. Kontakt legen umiddelbart dersom du har tatt for mange Pradaxa-kapsler. Det finnes spesifikke behandlingsalternativer.

Dersom du har glemt å ta Pradaxa

Fortsett med å ta de resterende daglige dosene som foreskrevet fra neste dag. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Pradaxa

Bruk Pradaxa nøyaktig slik legen har foreskrevet. Du må ikke avbryte behandling med Pradaxa uten 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 Pradaxa.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pradaxa påvirker blodleveringen. Derfor har de fleste bivirkningene sammenheng med symptomer som blåmerker og blødninger. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og utgjør de mest alvorlige bivirkningene som, uavhengig av lokalisasjon, kan være invalidiserende, livstruende eller dødelige. I enkelte tilfeller er disse blødningene ikke opplagte.

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 endre behandlingen din.

Informer legen umiddelbart hvis 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.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- redusert mengde hemoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemene)
- unormale leverfunksjonstester

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- blødninger kan forekomme fra nesen, i mage eller tarm, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig), fra hemorroider, 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
- redusert antall røde blodlegemer i blodet
- redusert andel røde blodlegemer i blodet
- allergisk reaksjon
- oppkast
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- kvalme
- sårsekresjon (utsondring av væske fra et kirurgisk innsnitt)
- økte leverenzymmer
- gulfarging av huden eller 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 etter en operasjon
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals

- utslett i form av mørkerød kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm (inkludert sår i spiserøret)
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- buk- eller magesmerte
- dårlig fordøyelse
- vanskelig å svelge
- væske fra et sår
- væske fra operasjonssår

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterarket eller boksen etter ”EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Bliester: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks: Legemidlet må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet. Hold boksen tett lukket. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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 Pradaxa

- Virkestoff er dabigatran. Hver harde kapsel inneholder 75 mg dabigatraneteksilat (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er vinsyre, akasiagummi, hypromellose, dimetikon 350, talkum og hydroksypropylcellulose.
- Kapselskallet inneholder karragenan, kaliumklorid, titandioksid og hypromellose.
- Den svarte trykkfargen inneholder skjellakk, svart jernoksid og kaliumhydroksid.

Hvordan Pradaxa ser ut og innholdet i pakningen

Pradaxa 75 mg er harde kapsler med en ugjennomsiktig hvit topp og en ugjennomsiktig hvit bunn. Kapselen er merket med Boehringer Ingelheim firmasymbol på toppen og med ”R75” på bunnen av kapselen.

Pradaxa finnes i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 kapsler i perforerte aluminium en-dose blister. Dessuten finnes Pradaxa i pakninger som inneholder 60 x 1 kapsler i perforerte aluminium en-dose hvite blister.

Pradaxa 75 mg harde kapsler finnes også i polypropylen (plast) bokser som inneholder 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

og

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Pradaxa 110 mg harde kapsler dabigatraneteksilat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pradaxa er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa
3. Hvordan du bruker Pradaxa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pradaxa er og hva det brukes mot

Pradaxa 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.

Pradaxa 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 hvis 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.

2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa

Bruk ikke Pradaxa dersom

- du er allergisk overfor dabigatraneteksilat, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- du har en pågående blødning
- 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)
- du har økt blødningstendens. Denne kan være medfødt, av ukjent årsak eller forårsaket av andre medisiner.
- 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

- du har alvorlig nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan være livstruende
- du tar ketokonazol eller itrakonazol via munnen, legemidler til behandling av soppinfeksjoner
- du tar ciklosporin via munnen, et legemiddel som motvirker organavstøting etter transplantasjon
- du tar dronedaron, et legemiddel som brukes til å behandle unormal hjerterytme
- du har fått operert inn en kunstig hjerteklaff, noe som krever permanent blodfortynning

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Pradaxa. Du kan også få behov for å snakke med lege under behandling med Pradaxa, hvis du opplever symptomer eller hvis du må gjennomgå kirurgisk inngrep.

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 Pradaxa» 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 nedsatt nyrefunksjon, er tørst eller har forbigående redusert mørk (konsentrert) urin
 - dersom du er eldre enn 75 år
 - dersom du veier 50 kg eller mindre
- du har hatt et hjerteinfarkt eller hvis du er blitt diagnostisert med tilstander som øker risiko for å utvikle et hjerteinfarkt
- du har en leversykdom som kan forbindes med forandringer i blodprøver. Bruk av Pradaxa anbefales ikke dersom dette er tilfelle.

Vær spesielt forsiktig med Pradaxa

- dersom du må ta en operasjon:
Det vil være nødvendig å stoppe Pradaxa midlertidig på grunn av økt blødningsrisiko under og en kort periode etter en operasjon. Det er svært viktig at du tar Pradaxa 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 Pradaxa før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen din har sagt.
 - kontakt legen din umiddelbart hvis 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 selv under behandling, spesielt hvis du slår deg i hodet, kan du være utsatt for økt blødningsrisiko. Søk legehjelp umiddelbart for å få utført en medisinsk undersøkelse.

Barn og ungdom

Pradaxa anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Pradaxa

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. **Du må spesielt rådføre deg med lege før du tar Pradaxa 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).
Hvis du tar legemidler som inneholder amiodaron, kinidin eller verapamil, vil legen din kanskje be deg om å ta en lavere dose med Pradaxa, avhengig av hvorfor Pradaxa er foreskrevet til deg. Se avsnitt 3.
- legemidler som motvirker organavstøting etter transplantasjon (f.eks. takrolimus, ciklosporin)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, diklofenak)
- johannesurt, et plantelegemiddel mot depresjon
- antidepressive medisiner 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 Pradaxa kan ha på svangerskapet og det ufødte barnet. Du bør ikke ta Pradaxa hvis du er gravid, hvis ikke legen din sier at det er trygt for deg. Hvis du er kvinne i fruktbar alder, bør du unngå å bli gravid under behandling med Pradaxa.

Du bør ikke amme mens du tar Pradaxa.

Kjøring og bruk av maskiner

Pradaxa har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Pradaxa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen hvis du er usikker.

Bruk Pradaxa som anbefalt for følgende tilstander:

Forebyggelse av blodproppdannelse etter kne- eller hofteprotese kirurgi

Den anbefalte dosen er **220 mg én gang daglig** (tatt som 2 kapsler Pradaxa 110 mg).

Hvis **nyrefunksjonen din er redusert** til under halvparten av det normale eller hvis du er **over 75 år**, er anbefalt dose **150 mg én gang daglig** (tatt som 2 kapsler Pradaxa 75 mg).

Hvis du tar legemidler som inneholder **amiodaron, kinidin eller verapamil**, er anbefalt dose **150 mg én gang daglig** (tatt som 2 kapsler Pradaxa 75 mg).

Hvis du tar **legemidler som inneholder verapamil og nyrefunksjonen din er redusert** til under halvparten av det normale, bør du behandles med en lavere dose Pradaxa på **75 mg** fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

For begge typer kirurgi bør behandlingen ikke startes hvis det forekommer blødning fra operasjonsstedet. Hvis behandlingen ikke kan starte før dagen etter inngrepet, bør den startes med 2 kapsler én gang daglig.

Etter kneprotesekirurgi

Du bør starte behandling med Pradaxa innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta en enkelt kapsel. Deretter tas 2 kapsler én gang daglig i totalt 10 dager.

Etter hofteprotesekirurgi

Du bør starte behandling med Pradaxa innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med å ta én enkelt kapsel. Deretter tas 2 kapsler én gang daglig i totalt 28 - 35 dager.

Forebyggelse av blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen som følge av unormal hjerterytme og behandling av blodpropper i venene i bena og lungene inkludert forebyggelse av nye blodpropper i venene i bena og lungene

Anbefalt dose er 300 mg tatt som **én 150 mg kapsel to ganger daglig**.

Hvis du er **80 år eller eldre** er anbefalt dose 220 mg Pradaxa tatt som **én 110 mg kapsel to ganger daglig**.

Hvis du tar **legemidler som inneholder verapamil**, skal du behandles med en lavere dose Pradaxa på 220 mg tatt som **én kapsel à 110 mg to ganger daglig**, fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

Du kan fortsette å ta Pradaxa hvis hjerterytmen din må føres tilbake til det normale med en prosedyre som kalles konvertering av atrieflimmer. Ta Pradaxa 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 Pradaxa etter at legen din har fastslått at normal kontroll over blodkoagulasjonen er oppnådd. Ta Pradaxa slik legen din har sagt.

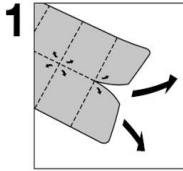
Hvis du har en **mulig høyere risiko for blødning**, kan legen din velge å foreskrive en dose på 220 mg Pradaxa tatt som **én 110 mg kapsel to ganger daglig**.

Hvordan du bruker Pradaxa

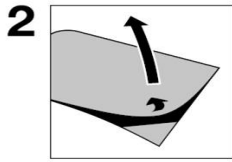
Pradaxa kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å sikre levering til magen. Kapselen må ikke knuses, tygges, eller innholdet tømmes ut da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Veiledning for åpning av blistere

Følgende illustrasjoner viser hvordan du tar Pradaxa kapsler ut av blisteren



Riv en enkelt blister av blisterarket langs den perforerte linjen.



Trekk av aluminiumsfolien og ta ut kapselen.

- Ikke trykk kapslene ut gjennom folien.
- Ikke trekk av folien før du trenger en kapsel.

Veiledning for boksen

- Trykk ned og vri om for å åpne lokket.
- Ta ut kapselen, sett lokket på boksen igjen med en gang, og hold boksen tett lukket.

Bytte av koagulasjonshemmende behandling

Dersom legen din ikke spesifikt har bedt deg om det, må du ikke bytte koagulasjonshemmende behandling.

Dersom du tar for mye av Pradaxa

For høyt inntak av Pradaxa øker risikoen for blødning. Kontakt legen umiddelbart dersom du har tatt for mange Pradaxa-kapsler. Det finnes spesifikke behandlingsalternativer.

Dersom du har glemt å ta Pradaxa

Forebyggelse av blodproppdannelse etter kne- eller hofteprotesekirurgi

Fortsett med å ta de resterende daglige dosene som foreskrevet fra neste dag. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Forebyggelse av blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen som følge av unormal hjerterytme og behandling av blodpropper i venene i bena og lungene inkludert forebyggelse av nye blodpropper i venene i bena og lungene

En glemt dose kan fortsatt tas inntil 6 timer før neste foreskrevne dose. Hvis det gjenstår mindre enn 6 timer til neste foreskrevne dose, bør en glemt dose utelates. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Pradaxa

Bruk Pradaxa nøyaktig slik legen har foreskrevet. Du må ikke avbryte behandling med Pradaxa uten 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 Pradaxa. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pradaxa påvirker 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 endre behandlingen din.

Informér legen umiddelbart hvis 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 (substans i de røde blodlegemene)
- unormale leverfunksjonstester

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- blødninger kan forekomme fra nesen, i mage eller tarm, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig), fra hemorroider, 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
- redusert antall røde blodlegemer i blodet
- redusert andel røde blodlegemer i blodet
- allergisk reaksjon
- oppkast
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- kvalme
- sårsekresjon (utsondring av væske fra et kirurgisk innsnitt)
- økte leverenzzymer
- gulfarging av huden eller øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødning
- blødning kan forekomme i hjernen, fra et kirurgisk innsnitt, fra et injeksjonsted eller fra innstikkstedet for et venekateter
- blodfarget utsondring fra innstikkstedet for et venekateter
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- fall i antall blodplater i blodet
- fall i antall røde blodlegemer etter en operasjon
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- utslett i form av mørkerød kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm (inkludert sår i spiserøret)
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- buk- eller magesmerte
- dårlig fordøyelse
- vanskelig å svelge
- væske fra et sår

- væske fra operasjonssår

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker

Forebyggelse av blodpropp i hjernen eller annet sted i kroppen som følge av unormal hjerterytme

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- blødninger kan forekomme fra nesen, i mage eller tarm, fra penis/vagina eller urinveiene (inkludert blod i urinen som farger urinen rødlig) eller under huden
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- buk- eller magesmerte
- dårlig fordøyelse
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- kvalme

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer):

- blødning
- blødninger kan forekomme fra hemorroider, 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 (substans i de røde blodlegemene)
- allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm (inkludert sår i spiserøret)
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- oppkast
- vanskelig å svelge
- unormale leverfunksjonstester

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødninger kan forekomme, i et ledd, fra et kirurgisk innsnitt, etter en skade, fra et injeksjonsted eller fra innstikkstedet for et venekateter
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- utslett i form av mørkerød kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- redusert andel røde blodlegemer i blodet
- økte leverenzzymer
- gulfarging av huden eller øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker

I en klinisk studie ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteanfall med Pradaxa enn med warfarin, men samlet var forekomsten lav.

Behandling av blodpropper i venene i bena og lungene inkludert 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
- blødning kan forekomme fra hemorroider
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- dannelse av blåmerker
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- kvalme
- oppkast
- buk- eller magesmerte
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- unormale leverfunksjonstester
- økte leverenzymer

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødninger kan forekomme, fra et kirurgisk innsnitt, eller fra et injeksjonsted eller fra innstikkstedet for et venekateter eller i hjernen
- fall i antall blodplater i blodet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- utslett i form av mørkerød, kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- vanskelig å svelge
- redusert andel røde blodlegemer i blodet

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker
- fall i mengde hemoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemene)
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- gulfarging av huden eller øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

I det kliniske studieprogrammet ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteanfall med Pradaxa enn med warfarin, men samlet var forekomsten lav. Det ble ikke sett noen ubalanse i antall tilfeller av hjerteanfall hos pasienter behandlet med dabigatran sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterarket eller boksen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Blister: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks: Legemidlet må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet. Hold boksen tett lukket. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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 Pradaxa

- Virkestoff er dabigatran. Hver hard kapsel inneholder 110 mg dabigatraneteksilat (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er vinsyre, akasiagummi, hypromellose, dimetikon 350, talkum og hydroksypropylcellulose.
- Kapselskallet inneholder karragenan, kaliumklorid, titandioksid, indigokarmin og hypromellose.
- Den svarte trykkfargen inneholder skjellakk, svart jernoksid og kaliumhydroksid.

Hvordan Pradaxa ser ut og innholdet i pakningen

Pradaxa 110 mg er harde kapsler med en ugjennomsiktig lys blå topp og en ugjennomsiktig lys blå bunn. Kapselen er merket med Boehringer Ingelheim firmasymbol på toppen og med "R110" på bunnen av kapselen.

Pradaxa finnes i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 harde kapsler, en multipakning på 3 pakninger à 60 x 1 harde kapsler (180 harde kapsler) eller en multipakning på 2 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (100 harde kapsler) i perforerte aluminium en-dose blister. Dessuten finnes Pradaxa i pakninger som inneholder 60 x 1 kapsler i perforerte aluminium en-dose hvite blister.

Pradaxa 110 mg harde kapsler finnes også i polypropylen (plast) bokser som inneholder 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

og

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Pradaxa 150 mg harde kapsler dabigatraneteksilat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pradaxa er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa
3. Hvordan du bruker Pradaxa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pradaxa er og hva det brukes mot

Pradaxa 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.

Pradaxa brukes hos voksne til å:

- forebygge blodpropp i hjernen (slag) og i andre blodårer i kroppen hvis 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.

2. Hva du må vite før du bruker Pradaxa

Bruk ikke Pradaxa dersom

- du er allergisk overfor dabigatraneteksilat, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- du har en pågående blødning
- 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)
- du har økt blødningstendens. Denne kan være medfødt, av ukjent årsak eller forårsaket av andre medisiner.
- 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
- du har alvorlig nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan være livstruende

- du tar ketokonazol eller itrakonazol via munnen, legemidler til behandling av soppinfeksjoner
- du tar ciklosporin via munnen, et legemiddel som motvirker organavstøting etter transplantasjon
- du tar dronedaron, et legemiddel som brukes til å behandle unormal hjerterytme
- du har fått operert inn en kunstig hjerteklaff, noe som krever permanent blodfortynning

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Pradaxa. Du kan også få behov for å snakke med lege under behandling med Pradaxa, hvis du opplever symptomer eller hvis du må gjennomgå kirurgisk inngrep.

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 Pradaxa» 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 nedsatt nyrefunksjon, er tørst eller har forbigående redusert mørk (konsentrert) urin
 - dersom du er eldre enn 75 år
 - dersom du veier 50 kg eller mindre
- du har hatt et hjerteinfarkt eller hvis du er blitt diagnostisert med tilstander som øker risiko for å utvikle et hjerteinfarkt
- du har en leversykdom som kan forbindes med forandringer i blodprøver. Bruk av Pradaxa anbefales ikke dersom dette er tilfelle.

Vær spesielt forsiktig med Pradaxa

- dersom du må ta en operasjon:
Det vil være nødvendig å stoppe Pradaxa midlertidig på grunn av økt blødningsrisiko under og en kort periode etter en operasjon. Det er svært viktig at du tar Pradaxa 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 Pradaxa før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen din har sagt.
 - kontakt legen din umiddelbart hvis 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 selv under behandling, spesielt hvis du slår deg i hodet, kan du være utsatt for økt blødningsrisiko. Søk legehjelp umiddelbart for å få utført en medisinsk undersøkelse.

Barn og ungdom

Pradaxa anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Pradaxa

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. **Du må spesielt rådføre deg med lege før du tar Pradaxa 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).
Hvis du tar legemidler som inneholder verapamil, vil legen din be deg om å ta en lavere dose med Pradaxa. Se avsnitt 3.
- legemidler som motvirker organavstøting etter transplantasjon (f.eks. takrolimus, ciklosporin)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen, diklofenak)
- johannesurt, et plantelegemiddel mot depresjon
- antidepressive medisiner 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 Pradaxa kan ha på svangerskapet og det ufødte barnet. Du bør ikke ta Pradaxa hvis du er gravid, hvis ikke legen din sier at det er trygt for deg. Hvis du er kvinne i fruktbar alder, bør du unngå å bli gravid under behandling med Pradaxa.

Du bør ikke amme mens du tar Pradaxa.

Kjøring og bruk av maskiner

Pradaxa har ingen kjente effekter på evnen til å kjøre bil eller og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Pradaxa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen hvis du er usikker.

Anbefalt dose er 300 mg tatt som én **150 mg kapsel to ganger daglig**.

Hvis du er **80 år eller eldre** er anbefalt dose 220 mg Pradaxa tatt som én **110 mg kapsel to ganger daglig**.

Hvis du tar **legemidler som inneholder verapamil**, skal du behandles med en lavere dose Pradaxa på 220 mg tatt som én kapsel à **110 mg to ganger daglig**, fordi du kan ha økt blødningsrisiko.

Hvis du har en **mulig høyere risiko for blødning**, kan legen din velge å foreskrive en dose på 220 mg Pradaxa tatt som én **110 mg kapsel to ganger daglig**.

Du kan fortsette å ta Pradaxa hvis 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 Pradaxa slik legen din har sagt.

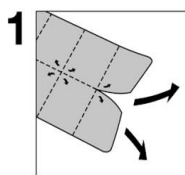
Hvis det har blitt satt inn en metallsylinder (stent) i et blodkar for å holde det åpent, i en prosedyre som kalles perkutan koronar intervensjon med stenting, kan du bli behandlet med Pradaxa etter at legen din har fastslått at normal kontroll over blodkoagulasjonen er oppnådd. Ta Pradaxa slik legen din har sagt.

Hvordan du bruker Pradaxa

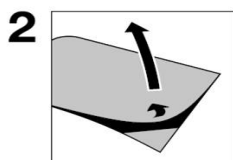
Pradaxa kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele med et glass vann for å sikre levering til magen. Kapselen må ikke knuses, tygges, eller innholdet tømmes ut da dette kan gi økt blødningsrisiko.

Veiledning for åpning av blistere

Følgende illustrasjoner viser hvordan du tar Pradaxa kapsler ut av blisteren



Riv en enkelt blister av blisterarket langs den perforerte linjen.



Trekk av aluminiumsfolien og ta ut kapselen.

- Ikke trykk kapslene ut gjennom folien.
- Ikke trekk av folien før du trenger en kapsel.

Veiledning for boksen

- Trykk ned og vri om for å åpne lokket.
- Ta ut kapselen, sett lokket på boksen igjen med en gang, og hold boksen tett lukket.

Bytte av koagulasjonshemmende behandling

Dersom legen din ikke spesifikt har bedt deg om det, må du ikke bytte koagulasjonshemmende behandling.

Dersom du tar for mye av Pradaxa

For høyt inntak av Pradaxa øker risikoen for blødning. Kontakt legen umiddelbart dersom du har tatt for mange Pradaxa-kapsler. Det finnes spesifikke behandlingsalternativer

Dersom du har glemt å ta Pradaxa

En glemt dose kan fortsatt tas inntil 6 timer før neste foreskrevne dose. Hvis det gjenstår mindre enn 6 timer til neste foreskrevne dose, bør en glemt dose utelates. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Pradaxa

Bruk Pradaxa nøyaktig slik legen har foreskrevet. Du må ikke avbryte behandling med Pradaxa uten 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 Pradaxa. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pradaxa påvirker 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 endre behandlingen din.

Informér legen umiddelbart hvis 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 hemorroider, 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 (substans i de røde blodlegemene)
- allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm (inkludert sår i spiserøret)
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- oppkast
- vanskelig å svelge
- unormale leverfunksjonstester

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødninger kan forekomme i et ledd, fra et kirurgisk innsnitt, etter en skade, fra injeksjonsstedet eller fra innstikkstedet for et venekateter

- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- utslett i form av mørkerød kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- redusert andel røde blodlegemer i blodet
- økte leverenzymer
- gulfarging av huden og øynene forårsaket av lever- og blodproblemer

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker

I en klinisk studie ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteanfall med Pradaxa enn med warfarin, men samlet var forekomsten lav.

Behandling av blodpropper i venene i bena og lungene inkludert forebygging av nye blodpropper i venene i bena og lungene

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- blødninger kan forekomme fra nesen, i mage eller tarm, 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
- blødning kan forekomme fra hemorroider
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- dannelse av blåmerker
- opphosting av blod eller blodfarget spytt
- allergisk reaksjon
- plutselig hudforandring i form av farge og utseende
- kløe
- sår i mage eller tarm
- betennelse i spiserør og mage
- refluks av magesaft i spiserøret
- kvalme
- oppkast
- buk- eller magesmerte
- hyppig løs eller vannaktig avføring
- unormale leverfunksjonstester
- økte leverenzymer

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer):

- blødninger kan forekomme, fra et kirurgisk innsnitt, fra et injeksjonsted eller fra innstikkstedet for et venekateter eller i hjernen
- fall i antall blodplater i blodet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker pustevansker eller svimmelhet
- alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker hevelse i ansikt eller hals
- utslett i form av mørkerød, kløende kul forårsaket av allergisk reaksjon
- vanskelig å svelge
- redusert andel røde blodlegemer i blodet

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- pustevansker
- fall i mengde hemoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemene)
- fall i antall røde blodlegemer i blodet
- gulfarging av huden eller øynene forårsaket av lever- eller blodproblemer

I det kliniske studieprogrammet ble det påvist et høyere antall tilfeller av hjerteanfall med Pradaxa enn med warfarin, men samlet var forekomsten lav. Det ble ikke sett noen ubalanse i antall tilfeller av hjerteanfall hos pasienter behandlet med dabigatran sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pradaxa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterarket eller boksen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Bliester: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks: Legemidlet må brukes innen 4 måneder etter at boksen er åpnet. Hold boksen tett lukket. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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 Pradaxa

- Virkestoff er dabigatran. Hver hard kapsel inneholder 150 mg dabigatraneteksilat (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er vinsyre, akasiagummi, hypromellose, dimetikon 350, talkum og hydroksypropylcellulose.
- Kapselskallet inneholder karragenan, kaliumklorid, titandioksid, indigokarmin og hypromellose.
- Den svarte trykkfargen inneholder skjellakk, svart jernoksid og kaliumhydroksid.

Hvordan Pradaxa ser ut og innholdet i pakningen

Pradaxa 150 mg er harde kapsler med en ugjennomsiktig lys blå topp og en ugjennomsiktig hvit bunn. Kapselen er merket med Boehringer Ingelheim firmasymbol på toppen og med "R150" på bunnen av kapselen.

Pradaxa finnes i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 harde kapsler, en multipakning på 3 pakninger à 60 x 1 harde kapsler (180 harde kapsler) eller en multipakning på 2 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (100 harde kapsler) i perforerte aluminium en-dose blister. Dessuten finnes Pradaxa i pakninger som inneholder 60 x 1 kapsler i perforerte aluminium en-dose hvite blister.

Pradaxa 150 mg harde kapsler finnes også i polypropylen (plast) bokser som inneholder 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

og

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

PASIENTKORT

Pradaxa
dabigatraneteksilat

- Ha alltid dette kortet med deg
- Forsikre deg om at du bruker seneste versjon

[xxxx 201x]
[Boehringer Ingelheim logo]

Kjære Pasient,

Din lege har startet behandling med Pradaxa. Vennligst les informasjonen nøye slik at du bruker Pradaxa på en sikker måte.

Da dette pasientkortet inneholder viktig informasjon om din behandling er det viktig at du alltid har kortet med deg for å informere helsepersonell om din bruk av Pradaxa.

[Pradaxa logo]

Informasjon om Pradaxa til pasienter

Om behandlingen din

- Pradaxa fortynner blodet, noe som forebygger at du får farlige blodpropper.
- Bruk alltid Pradaxa nøyaktig slik legen din har forklart deg. Du må aldri hoppe over en dose eller avbryte behandling med Pradaxa uten først å rådføre deg med legen.
- Informer legen om alle andre legemidler du bruker.
- Informer legen om at du bruker Pradaxa før eventuelle kirurgiske inngrep/invasive prosedyrer.
- Pradaxa kan tas med eller uten mat. Svelg kapslene hele med et glass vann. Kapslene må ikke knuses, tygges eller innholdet tømmes ut.

Når skal du søke medisinsk hjelp

Inntak av Pradaxa kan øke blødningsrisikoen. Snakk med legen umiddelbart hvis du opplever noen av de følgende mulige tegn og symptomer på blødning: hevelse, ubehag, uvanlig smerte eller hodepine, svimmelhet, blekhet, svakhet, uvanlig dannelse av blåmerker, neseblod, blødning i tannkjøtt, uvanlig mye 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.

- Hvis du faller eller skader deg selv, spesielt hvis du slår deg i hodet, må du umiddelbart søke legehjelp.
- Du må ikke avbryte behandling med Pradaxa uten først å rådføre deg med legen hvis du opplever halsbrann, kvalme, oppkast, ubehag i magen, føler deg oppblåst eller får smerte i øvre mageregion.

Informasjon om Pradaxa til helsepersonell

- Pradaxa er et oralt antikoagulantium (direkte trombinhemmer).
- Pradaxa må kanskje seponeres før kirurgiske inngrep eller andre invasive prosedyrer.
- Ved større blødninger må Pradaxa seponeres umiddelbart.
- Et spesifikt reverserende middel (Praxbind) er tilgjengelig (se preparatomtalene for Pradaxa og Praxbind).

- Pradaxa skilles hovedsakelig ut gjennom nyrene, adekvat diurese må opprettholdes. Pradaxa kan fjernes ved dialyse.

Vennligst fyll ut informasjonen nedenfor eller be legen din om å gjøre det.

Pasientinformasjon

(Pasientens navn)

(Fødselsdato)

(Indikasjon for antikoagulasjon)

(Dose av Pradaxa)