

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Sandoz 75 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Kapsel i størrelse '2' med hvit, ugjennomsiktig topp påtrykt 'MD' og hvit, ugjennomsiktig bunn påtrykt '75' i sort blekk, som inneholder en blanding av hvite til lysegule pellets og lysegult granulat.

Dimensjoner: ca. 17,9 mm x 6,4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

Se pkt. 4.2 for alderstilpassede doseringsformer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dabigatran etexilate Sandoz kapsler kan brukes til voksne og pediatriske pasienter i alderen 8 år eller eldre, som er i stand til å svelge kapslene hele.

Dabigatraneteksilat drasjert granulat kan brukes til barn under 12 år så snart barnet er i stand til å svelge myk mat. Dabigatraneteksilat pulver og væske til mikstur, oppløsning skal kun gis til barn under 1 år.

Dabigatran etexilate Sandoz er kun tilgjengelig som harde kapsler. For pediatriske pasienter under 8 år henvises det til andre legemidler.

Når det byttes mellom formuleringer, kan det hende at dosen må endres. Dosen som er angitt i den aktuelle doseringstabellen for en formulering, skal foreskrives basert på barnets vekt og alder.

Primær forebyggelse av VTE ved ortopedisk kirurgi

Anbefalte doser av dabigatraneteksilat og behandlingsvarighet for primær forebyggelse av venøs tromboembolisme (VTE) ved ortopedisk kirurgi er vist i tabell 1.

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

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

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

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

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling med dabigatraneteksilat

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

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

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

Glemt dose

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

Ved glemt dose skal det ikke tas dobbel dose.

Seponering av dabigatraneteksilat

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

Bytte

Fra dabigatraneteksilatbehandling til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

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

Eldre

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

Kroppsvekt

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

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

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

Behandling av VTE og forebygging av residiverende VTE hos pediatriske pasienter

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

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

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

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

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

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

Enkeltdoser som krever kombinasjoner av mer enn én kapsel:

300 mg: to 150 mg kapsler eller
fire 75 mg kapsler

260 mg: én 110 mg pluss én 150 mg kapsel eller
én 110 mg pluss to 75 mg kapsler

220 mg: to 110 mg kapsler

185 mg: én 75 mg pluss én 110 mg kapsel

150 mg: én 150 mg kapsel eller
 to 75 mg kapsler

Undersøkelse av nyrefunksjon før og under behandling

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

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

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

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

Behandlingsvarighet

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

Glemt dose

En glemt dabigatraneteksilatdose kan tas opptil 6 timer før neste planlagte dose. Fra 6 timer og frem til neste planlagte dose skal den glemte dosen utelates. Det må aldri tas dobbel dose som erstatning for glemte enkeltdoser.

Seponering av dabigatraneteksilat

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

Bytte

Fra dabigatraneteksilatbehandling til parenteralt antikoagulantium:

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

Fra parenteralt antikoagulantium til dabigatraneteksilat:

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

Fra dabigatraneteksilat til vitamin K-antagonist (VKA):

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

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

Fra VKA til dabigatraneteksilat:

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

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er til oral bruk.

Kapslene kan tas med eller uten mat. Kapslene skal svelges hele sammen 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).

Det finnes andre alderstilpassede doseringsformer for behandling av pediatrike pasienter under 8 år eller pasienter som har problemer med å svelge eller ikke vet hvordan de skal svelge kapslene, f.eks.:

- Dabigatraneteksilat drasjert granulat som kan brukes til barn under 12 år så snart barnet er i stand til å svelge myk mat.
- Dabigatraneteksilat pulver og væske til mikstur, oppløsning som kun skal gis til barn under 1 år.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min) hos voksne pasienter
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² hos pediatrike pasienter
- Aktiv, klinisk signifikant blødning
- Skade eller tilstand som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere eksisterende eller nylig gastrointestinalsår, forekomst av maligne neoplasmer med høy blødningsrisiko, nylig hjerne- eller spinalskade, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofageale varicer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin osv.), heparinderivater (fondaparinux osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apiksaban osv.) unntatt ved spesielle omstendigheter. 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 ha innvirkning på overlevelse
- Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itraconazol, dronedaron og den faste dosekombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

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

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

Bruk av plateaggregasjonshemmere som klopido­grel og acetylsalisylsyre (ASA) eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID), samt tilstedeværelse av øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal refluks­sykdom øker risikoen for gastrointestinal blødning.

Risikofaktorer

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

Tabell 3: Faktorer som kan gi økt blødningsrisiko

	Risikofaktor
Farmakodynamiske og -kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 år
Faktorer som øker plasmakonsentrasjonen av dabigatran	I stor grad: • moderat nedsatt nyrefunksjon hos voksne pasienter (30-50 ml/min CrCL) • sterke P-gp-hemmere (se pkt. 4.3 og 4.5) • samtidig behandling med svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og tikagrelor, se pkt. 4.5) I mindre grad: • lav kroppsvekt (< 50 kg) hos voksne pasienter
Farmakodynamiske interaksjoner (se pkt. 4.5)	• ASA og andre plateaggregasjonshemmere, som f.eks. klopido­grel • NSAID-er • SSRI-er eller SNRI-er • andre legemidler som kan svekke hemostasen
Sykdommer/prosedyrer med spesiell blødningsrisiko	• medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser • trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter • nylig biopsi eller større traumer • bakteriell endokarditt • øsofagitt, gastritt eller gastroøsofageal refluks­sykdom

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

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

Forholdsregler og håndtering av blødningsrisikoen

For håndtering av blødningskomplikasjoner, se også pkt. 4.9.

Nytte-/risikovurdering

Skader, tilstander, prosedyrer og/eller farmakologisk behandling (som NSAID-er, platehemmere, SSRI-er og SNRI-er, se pkt. 4.5), som kan øke risikoen for større blødninger signifikant, krever nøye nytte-/risikovurdering. Dabigatraneteksilat skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen.

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

Nøye klinisk overvåkning

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

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

Seponering av dabigatraneteksilat

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

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

Bruk av protonpumpehemmere

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

Laboratorieparametre for koagulasjon

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

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

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

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

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

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

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

Kirurgi og intervensjoner

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

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

Akutt kirurgi eller akutte prosedyrer

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

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

Subakutt kirurgisk inngrep / intervensjon

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

Elektiv kirurgi

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

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

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

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

Seponeringstidspunkter før invasive eller kirurgiske prosedyrer for pediatriske pasienter er sammenfattet i tabell 6.

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

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

Spinalanestesi / epidural anestesi / lumbalpunksjon

Prosedyrer som spinalanestesi kan kreve fullstendig hemostatisk funksjon.

Risikoen for spinale eller epidurale hematomer kan være økt ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. Etter at kateteret er fjernet bør det gå minst to timer før første dose av dabigatraneteksilat administreres. Hos disse pasientene kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer på spinale eller epidurale hematomer.

Postoperativ fase

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

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

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

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

Hoftebruddskirurgi

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Interaksjon med legemidler som induserer P-gp

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

Pasienter med antifosfolipidsyndrom

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

Pasienter med aktiv kreftsykdom (VTE hos pediatriiske pasienter)

Det finnes begrensede data vedrørende effekt og sikkerhet hos pediatriiske pasienter med aktiv kreftsykdom.

Pediatriisk populasjon

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

Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per harde kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Transportinteraksjoner

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

Hvis ikke annet er spesifikt beskrevet, er nøye klinisk overvåkning (som ser etter tegn til blødning eller anemi) påkrevd når dabigatran administreres samtidig med sterke P-gp-hemmere. Dosereduksjoner kan være påkrevd 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 total AUC _{0-∞} og C _{max} for dabigatran med henholdsvis 2,38 ganger og 2,35 ganger etter en oral enkeltdose på 400 mg, og med henholdsvis 2,53 ganger og 2,49 ganger etter multipl oral dosering av 400 mg ketokonazol én gang daglig.
Dronedaron	Da dabigatraneteksilat og dronedaron ble gitt på samme tidspunkt, økte total AUC _{0-∞} og C _{max} for dabigatran med henholdsvis ca. 2,4 ganger og 2,3 ganger etter multipl dosering av 400 mg dronedaron to ganger daglig, og henholdsvis ca. 2,1 ganger og 1,9 ganger etter en enkeltdose på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Basert på <i>in vitro</i> -resultater kan en lignende effekt som med ketokonazol forventes.
Glekaprevir/pibrentasvir	Samtidig bruk av dabigatraneteksilat og den faste dosekombinasjonen av P-gp-hemmerne glekaprevir/pibrentasvir er vist å øke eksponeringen for dabigatran og kan øke blødningsrisikoen
<i>Samtidig bruk er ikke anbefalt</i>	
Takrolimus	Takrolimus har <i>in vitro</i> vist seg 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 med 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 på endringen varierer avhengig av når administreringen skjer samt hva slags formulering av verapamil som gis (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 av verapamil (økning i C _{max} med ca. 1,6 ganger og AUC med ca. 1,5 ganger). Ingen betydningsfull interaksjon ble observert da verapamil ble gitt 2 timer etter dabigatraneteksilat (økning i C _{max} med ca. 1,1 ganger og AUC med ca. 1,2 ganger). Dette forklares med fullstendig absorpsjon av dabigatran etter 2 timer.
Amiodaron	Da dabigatraneteksilat ble gitt sammen med én enkelt oral dose på 600 mg amiodaron, forble absorpsjonsgraden og -hastigheten av

	amiodaron og dets aktive metabolitt DEA i alt vesentlig uforandret. AUC og C_{max} for dabigatran økte med henholdsvis ca. 1,6 ganger og 1,5 ganger. På bakgrunn av den lange halveringstiden til amiodaron kan muligheten for en interaksjon vedvare i flere 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. $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ for dabigatran økte i gjennomsnitt 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 med ca. 1,19 ganger C_{max} med ca. 1,15 ganger.
Tikagrelor	Da en enkeltdose på 75 mg dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med en støtdose på 180 mg tikagrelor, økte AUC og C_{max} for dabigatran med henholdsvis 1,73 ganger og 1,95 ganger. Ved gjentatte doser med tikagrelor 90 mg to ganger daglig økte dabigatraneksponeringen henholdsvis 1,56 ganger og 1,46 ganger for C_{max} og AUC. Samtidig administrering av en støtdose på 180 mg tikagrelor og 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady-state) økte $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ for dabigatran med henholdsvis 1,49 ganger og 1,65 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Da en støtdose på 180 mg tikagrelor ble gitt 2 timer etter 110 mg dabigatraneteksilat (ved steady-state), ble økningen i $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ for dabigatran redusert til henholdsvis 1,27 ganger og 1,23 ganger, sammenlignet med dabigatraneteksilat gitt alene. Et slikt forskjøvet inntak er den anbefalte administrasjonsmåten for start av tikagrelor med en støtdose. Samtidig administrering av 90 mg tikagrelor to ganger daglig (vedlikeholdsdose) og 110 mg dabigatraneteksilat økte justert $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ for dabigatran 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. Det bør utvises forsiktighet når dabigatraneteksilat administreres samtidig med posakonazol.
<u>P-gp-induktorer</u>	
<u>Samtidig bruk bør unngås</u>	
f.eks. rifampicin, johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin eller fenytoin	Samtidig administrering er forventet å føre til reduserte dabigatrankonsentrasjoner. Predosering av induktoren rifampicin 600 mg én gang daglig i 7 dager reduserte total toppkonsentrasjon og total eksponering for dabigatran med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den induserende effekten avtok og resulterte i dabigatraneksponering nær referanseområdet innen dag 7 etter avsluttet rifampicinbehandling. Ingen økning i biotilgjengelighet ble observert etter ytterligere 7 dager.
<u>Proteasehemmere slik som ritonavir</u>	
<u>Samtidig bruk er ikke anbefalt</u>	
f.eks. ritonavir og	Disse påvirker P-gp (enten som hemmer eller induktor). Disse er ikke

kombinasjoner av ritonavir med andre proteasehemmere	blitt undersøkt og anbefales derfor ikke til samtidig behandling med dabigatraneteksilat.
<u>P-gp-substrater</u>	
Digoksin	I en studie med 24 friske personer, hvor dabigatraneteksilat ble gitt samtidig med digoksin, ble ingen endringer for digoksin og ingen klinisk relevante endringer i dabigatraneksponering observert.

Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

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

UFH kan administreres i doser som er nødvendige for å opprettholde et åpent sentralt venekateter eller arteriekateter, eller under kateterablasjon for atrieflimmer (se pkt. 4.3).

Tabell 8: Interaksjoner med antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere

NSAID-er	NSAID-er gitt som korttids smertebehandling har vist seg å ikke være assosiert med økt blødningsrisiko i kombinasjon med dabigatraneteksilat. Ved kronisk bruk i en klinisk fase III-studie som sammenlignet dabigatran og warfarin for forebyggelse av slag hos pasienter med atrieflimmer (RE-LY), økte NSAID-er blødningsrisikoen med ca. 50 % både for dabigatraneteksilat og warfarin.
Klopidogrel	Hos unge friske mannlige frivillige resulterte samtidig administrasjon av dabigatraneteksilat og klopidogrel ikke i noen ytterligere forlengelse av kapillær blødningstid, sammenlignet med klopidogrel monoterapi. $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ for dabigatran og koagulasjonsmålinger for effekt av dabigatran, eller plateaggregasjonshemming som mål for effekt av klopidogrel forble hovedsakelig uforandret ved sammenligning av kombinasjonsbehandling og de respektive monoterapiene. Med en støddose klopidogrel på henholdsvis 300 mg eller 600 mg økte $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ for dabigatran ca. 30-40 % (se pkt. 4.4) .
ASA	Samtidig administrering av ASA og 150 mg dabigatraneteksilat gitt to ganger daglig kan gi økt blødningsrisiko fra 12 % til 18 % og 24 % med henholdsvis 81 mg og 325 mg ASA (se pkt. 4.4).
LMWH	Samtidig bruk av lavmolekylære hepariner som enoksaparin og dabigatraneteksilat har ikke blitt spesifikt undersøkt. Etter bytte fra 3-dagers subkutan behandling med enoksaparin 40 mg én gang daglig, var dabigatraneksponeringen 24 timer etter siste enoksaparindose litt lavere enn etter administrering av dabigatraneteksilat alene (enkeltdose på 220 mg). 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 det anses ikke som

	klinisk relevant. Andre dabigatran-relaterte antikoagulasjonstester ble ikke signifikant endret av forbehandling med enoksaparin.
--	---

Andre interaksjoner

Tabell 9: Andre interaksjoner

<i>Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er) eller selektive serotonin-norepinefrinreopptakshemmere (SNRI-er)</i>	
SSRI-er, SNRI-er	SSRI-er og SNRI-er økte blødningsrisikoen i alle behandlingsgruppene i en klinisk fase III-studie som sammenlignet dabigatran og warfarin for forebyggelse av slag hos pasienter med atrieflimmer (RE-LY).
<i>Substanser som påvirker gastrisk pH</i>	
Pantoprazol	Ved samtidig administrering av dabigatraneteksilat og pantoprazol ble det observert en reduksjon i AUC for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehemmere (PPI) ble administrert sammen med dabigatraneteksilat i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling syntes ikke å redusere effekten av dabigatraneteksilat.
Ranitidin	Ranitidin gitt sammen med dabigatraneteksilat hadde ingen klinisk relevant effekt på absorpsjonsgraden av dabigatran.

Interaksjoner forbundet med dabigatraneteksilat og dabigatrans metabolske profil

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av dabigatraneteksilat hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Dabigatran etexilate Sandoz bør ikke brukes under graviditet, med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Det foreligger ikke kliniske data på effekten av dabigatran hos spedbarn som ammes.

Amming bør opphøre ved behandling med Dabigatran etexilate Sandoz.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data for mennesker.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dabigatran etexilate Sandoz har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

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

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 10 viser bivirkninger 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 ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 10: Bivirkninger

Organklasser / foretrukket betegnelse	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Redusert hemoglobin	Vanlige
Anemi	Mindre vanlige
Redusert hematokrit	Mindre vanlige
Trombocytopeni	Sjeldne
Nøytropeni	Ikke kjent
Agranulocytose	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	
Legemiddeloverfølsomhet	Mindre vanlige

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

Blodig væsning	Sjeldne
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Traumatisk blødning	Mindre vanlige
Postoperativt hematom	Mindre vanlige
Postoperativ blødning	Mindre vanlige
Postoperativ væsning	Mindre vanlige
Sårsekresjon	Mindre vanlige
Blødning ved snittstedet	Sjeldne
Postoperativ anemi	Sjeldne
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	
Sårdrainering	Sjeldne
Postoperativ drainering	Sjeldne

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødningsreaksjoner

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

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

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

Tabell 11: Antall (%) pasienter som fikk bivirkningen blødning

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

Agranulocytose og nøytropeni

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 12 viser bivirkningene identifisert fra studiene på behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter. De er klassifisert etter organklasser og frekvens i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 12: Bivirkninger

	Frekvens
Organklasser / foretrukket betegnelse	Behandling av VTE og forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Anemi	Vanlige
Redusert hemoglobin	Mindre vanlige
Trombocytopeni	Vanlige
Redusert hematokrit	Mindre vanlige
Nøytropeni	Mindre vanlige
Agranulocytose	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	
Legemiddeloverfølsomhet	Mindre vanlige
Utslett	Vanlige
Pruritus	Mindre vanlige
Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
Angioødem	Ikke kjent
Urtikaria	Vanlige
Bronkospasme	Ikke kjent

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

Blødningsreaksjoner

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Høyere doser av dabigatraneteksilat enn det som er anbefalt, utsetter pasienten for økt risiko for blødning.

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

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

Håndtering av blødningskomplikasjoner

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antitrombotiske midler, direkte trombinhemmere, ATC-kode: B01AE07

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

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

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

Primær forebygging av VTE ved ortopedisk kirurgi

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

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

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

Hos pasienter behandlet med 220 mg dabigatraneteksilat én gang daglig for forebyggelse av venøse tromboemboliske hendelser etter hofte- eller kneprotesekirurgi

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

ECT ble ikke målt hos pasienter behandlet med 220 mg dabigatraneteksilat én gang daglig for forebyggelse av venøse tromboemboliske hendelser etter hofte- eller kneprotesekirurgi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Etnisk opprinnelse

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

Kliniske studier av forebyggelse av VTE etter større leddprotesekirurgi

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

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

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

Begge studiene viste at den antitrombotiske effekten av 220 mg og 150 mg dabigatraneteksilat var statistisk ikke-underlegen i forhold til effekten av enoksaparin med hensyn til total VTE mortalitet av alle årsaker. Punktestimatet for forekomst av større VTE og VTE-relatert mortalitet for dosen på 150 mg var litt dårligere enn ved bruk av enoksaparin (tabell 13). Det ble observert bedre resultater med dosen på 220 mg, hvor punktestimatet for større VTE var litt bedre enn ved bruk av enoksaparin (tabell 13).

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

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

I pasientpopulasjonen i RE-MODEL og RE-NOVATE (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 endepunktet og er vist i tabell 13.

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

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

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

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

Tabell 14: Analyse av total VTE og mortalitet av alle årsaker i behandlingsperioden i RE-NOVATE- og RE-MODEL-studiene knyttet til ortopediske kirurgiske inngrep

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

Forekomst (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Risikoratio over enoksaparin	0,97	1,07	
95 % KI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabell 15: Større blødningshendelser (MBE) ved hver behandling i RE-MODEL- og RE-NOVATE-studiene

Studie	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
Behandlede pasienter	1146	1163	1154
Antall MBE N	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (kne)			
Behandlede pasienter	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 undersøkte dabigatraneteksilat og warfarin hos totalt 252 pasienter som nylig hadde fått operert inn kunstig hjerteklaff (dvs. i løpet av det gjeldende sykehusoppholdet), og hos pasienter som hadde fått satt inn kunstig hjerteklaff for mer enn 3 måneder siden. Flere tromboemboliske hendelser (hovedsakelig slag og symptomatiske/asymptomatiske tromboser i den kunstige klaffen) og flere blødningstilfeller ble observert med dabigatraneteksilat enn med warfarin. Større blødninger manifesterte seg i overveiende grad som hemoperikardium postoperativt, spesielt hos pasienter som startet tidlig med dabigatraneteksilatbehandling (dvs. fra dag 3) etter operasjon av kunstig hjerteklaff (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Kliniske studier av forebygging av VTE etter større leddprotesekirurgi

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

Behandling av VTE og forebygging av residiverende VTE hos pediatriske pasienter

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

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

Av de 267 randomisert pasientene oppfylte 81 pasienter (45,8 %) i gruppen som fikk dabigatraneteksilat og 38 pasienter (42,2 %) i gruppen som fikk standardbehandling kriteriene for det primære sammensatte endepunktet (fullstendig trombeoppløsning, fravær av residiverende VTE og fravær av mortalitet knyttet til VTE). Den tilsvarende frekvensforskjellen viste at dabigatraneteksilat er ikke-underlegen i forhold til standardbehandling. Generelt ble det også observert konsistente resultater på tvers av undergrupper: Det var ingen signifikante forskjeller i behandlingseffekt for undergrupper etter alder, kjønn, område og nærvær av visse risikofaktorer. For de 3 forskjellige aldersgruppene var andelen pasienter som oppfylte det primære effektendepunktet i gruppen som fikk dabigatraneteksilat og gruppen som fikk standardbehandling, henholdsvis 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) for pasienter fra fødsel til < 2 år, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) for pasienter i alderen 2 til < 12 år og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) for pasienter i alderen 12 til < 18 år. Verifiserte større blødninger ble rapportert for 4 pasienter (2,3 %) i dabigatraneteksilat-gruppen og 2 pasienter (2,2 %) i gruppen som fikk standardbehandling. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i tiden til første større blødningshendelse. Trettiåtte pasienter (21,6 %) i dabigatraneteksilat-gruppen og 22 pasienter (24,4 %) i gruppen som fikk standardbehandling, hadde verifiserte blødningshendelser; de fleste kategorisert som mindre. Det kombinerte endepunktet for verifisert større blødningshendelse eller klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (under behandling) ble rapportert for 6 (3,4 %) pasienter i dabigatraneteksilat-gruppen og 3 (3,3 %) pasienter i gruppen som fikk standardbehandling.

Det ble utført en åpen, prospektiv kohort, multisenter fase III-sikkerhetsstudie med én arm (1160.108) for å vurdere sikkerheten av dabigatraneteksilat ved forebyggelse av residiverende VTE hos pediatriske pasienter fra fødsel til < 18 år. Pasienter med behov for ytterligere antikoagulasjon på grunn av nærvær av en klinisk risikofaktor etter å ha fullført den innledende behandlingen for bekreftet VTE (i minst 3 måneder) eller etter å ha fullført DIVERSITY-studien, kunne inkluderes i studien.

Kvalifiserte pasienter fikk en alders- og vekttilpasset dose med alderstilpasset formulering (kapsler, drasjert granulat eller mikstur) med dabigatraneteksilat til den kliniske risikofaktoren ikke lenger var til stede, eller i maksimalt 12 måneder. De primære endepunktene i studien omfattet residiv av VTE, større og mindre blødningshendelser og mortalitet (totalt og relatert til trombotiske eller tromboemboliske hendelser) ved 6 og 12 måneder. Utfallshendelser ble verifisert av en uavhengig, blindet bedømmelseskommité.

Totalt 214 pasienter ble inkludert i studien. Blant dem var 162 pasienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til < 18 år), 43 pasienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til < 12 år) og 9 pasienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til < 2 år). I løpet av behandlingsperioden opplevde 3 pasienter (1,4 %) et verifisert VTE-residiv innen de første 12 månedene etter behandlingsstart.

Verifiserte blødningshendelser under behandlingsperioden ble rapportert for 48 pasienter (22,5 %) innen de første 12 månedene. De fleste blødningshendelsene var mindre. Hos 3 pasienter (1,4 %) oppsto det en verifisert større blødningshendelse innen de første 12 månedene. Hos 3 pasienter (1,4 %) oppsto det en verifisert klinisk relevant ikke-alvorlig blødning innen de første 12 månedene. Det forekom ingen dødsfall under behandling. Under behandlingsperioden utviklet 3 pasienter (1,4 %) post-trombotisk syndrom (PTS) eller fikk forverring av PTS innen de første 12 månedene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrering omdannes dabigatraneteksilat raskt og fullstendig til dabigatran som er den aktive formen i plasma. Spaltingen av prodruget dabigatraneteksilat ved esterase-katalysert hydrolyse til virkestoffet

dabigatran er den dominerende metabolske reaksjonen. Den absolutte biotilgjengeligheten for dabigatran etter oral administrering av dabigatraneteksilat var ca. 6,5 %.

Etter oral administrering av dabigatraneteksilat til friske frivillige karakteriseres den farmakokinetiske profilen til dabigatran i plasma av en rask økning av plasmakonsentrasjoner med oppnådd C_{max} etter 0,5 til 2 timer etter administrering.

Absorpsjon

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

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

C_{max} og AUC var doseproporsjonale.

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

Plasmakonsentrasjonene av dabigatran viste et biekspontielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske eldre personer. Etter multiple doser ble det observert en terminal halveringstid på ca.

12-14 timer. Halveringstiden var uavhengig av dose, og den var forlenget ved nedsatt nyrefunksjon som angitt i tabell 16.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

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

Clearance av dabigatran ved hemodialyse ble undersøkt hos 7 voksne pasienter med terminal nyresvikt (ESRD) uten atrieflimmer. Dialyse ble utført med dialysatstrømningshastighet på 700 ml/min i 4 timer og en blodstrømhastighet på enten 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Dette resulterte i 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 aktiviteten av dabigatran avtar ved avtakende plasmakonsentrasjoner, og farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold ble ikke påvirket av prosedyren.

Eldre pasienter

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

Alderseffekten på eksponering for dabigatran 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

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

Kroppsvekt

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

Kjønn

I studiene som undersøkte forebyggelse av primær VTE, er eksponeringen for virkestoffet ca. 40-50 % høyere hos kvinnelige pasienter, og det anbefales ingen dosejustering.

Etnisk opprinnelse

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

Pediatrisk populasjon

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

Farmakokinetiske interaksjoner

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

I en juvenil toksisitetsstudie utført med Han Wistar-rotter, ble mortalitet assosiert med blødningshendelser ved tilsvarende eksponeringer som blødning ble sett ved hos voksne dyr. Hos både voksne og unge rotter anses mortalitet å være relatert til den overdrevne farmakologiske aktiviteten til dabigatran i forbindelse med bruk av

mekaniske krefter under dosering og håndtering. Data fra den juvenile toksisitetsstudien indikerte verken økt sensitivitet for toksiske effekter eller noen toksisitet spesifikk for unge dyr.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Vinsyre
Hypromellose (E464)
Talkum
Hydroksypropylcellulose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Kapselskall

Titandioksid (E171)
Hypromellose (E464)

Svart trykkfarge

Skjellakk (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroksid (E525)
Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister og boks

3 år

Boks

Etter anbrudd: 60 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister og boks

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning som inneholder 10, 30, 60, 100, 180 og 200 harde kapsler (Opa/Alu/tørkemiddel PE-Alu/PE).

Blisterpakning som inneholder 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 100 x 1, 180 x 1 og 200 x 1 harde kapsler i perforerte endoseblisterpakninger (Opa/Alu/tørkemiddel PE-Alu/PE).

Multipakning som inneholder 3 pakninger à 60 x 1 harde kapsler (180 harde kapsler) i perforerte endoseblisterpakninger (Opa/Alu/tørkemiddel PE-Alu/PE).

Multipakning som inneholder 2 pakninger à 50 x 1 harde kapsler (100 harde kapsler) i perforerte endoseblisterpakninger (Opa/Alu/tørkemiddel PE-Alu/PE).

Polypropylenboks med barnesikret skrukork av polypropylen, som inneholder tørkemiddel og 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

20-13626

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. september 2023

10. OPPDATERINGSDATO

08.09.2023