

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 75 mg, hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder dabigatranetexilatmesilat svarende til 75 mg dabigatranetexilat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Størrelse "2" (ca. 18×6 mm) kapsel med hvid, uigennemsigtig hætte påtrykt "MD" og hvid uigennemsigtig underdel påtrykt "75" med sort blæk. Kapslen indeholder en blanding af hvide til lysegule farvede pellets og lysegult granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Primær forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter efter elektiv total hofte- eller knæalloplastik.

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter fra det tidspunkt, hvor barnet er i stand til at synke blød mad, til under 18 år.

For aldersrelevante doseringsformer, se pkt. 4.2.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dabigatran etexilate Accord hårde kapsler kan anvendes til voksne og pædiatriske patienter i alderen 8 år eller ældre, som kan synke kapslerne hele. Andre farmaceutiske formuleringer kan være mere passende til administration til denne population, såsom overtrukket granulat, der kan anvendes til børn under 12 år, så snart barnet kan synke blød mad.

Når der skiftes mellem formuleringerne, er det muligt, at den ordinerede dosis skal ændres. Dosen, der er angivet i den relevante formuleringens doseringstabel, skal ordineres baseret på barnets vægt og alder.

Primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi

De anbefalede doser af dabigatranetexilat og behandlingsvarigheden for primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi er vist i tabel 1.

Tabel 1: Dosisanbefalinger og behandlingsvarighed for primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi

	Påbegyndelse af behandlingen på operationsdagen 1-4 timer efter operationen er udført	Vedligeholdelsesdosis, der starter den første dag efter operationen	Varighed af vedligeholdelsesdosis
Patienter efter elektiv knæalloplastik	enkelt kapsel med 110 mg dabigatranetexilat	220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt i form af 2 kapsler a 110 mg	10 dage
Patienter efter elektiv hoftealloplastik			28-35 dage
<u>Anbefalet dosisreduktion</u>			
Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL) 30-50 ml/min)	enkelt kapsel med 75 mg dabigatranetexilat	150 mg dabigatranetexilat én gang dagligt i form af 2 kapsler a 75 mg	10 dage (knæalloplastik) eller 28-35 dage (hoftealloplastik)
Patienter i samtidig behandling med verapamil*, amiodaron, kinidin			
Patienter på 75 år eller derover			

*For patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som samtidig behandles med verapamil, se Særlige populationer

Ved begge typer operationer skal behandlingens start udsættes, hvis hæmostase ikke er sikret. Hvis behandlingen ikke påbegyndes på operationsdagen, skal dosis fra første behandlingsdag påbegyndes med 2 kapsler én gang dagligt.

Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling med dabigatranetexilat

Alle patienter og især ældre (>75 år), da nedsat nyrefunktion kan forekomme hyppigt i denne aldersgruppe:

- Før påbegyndelse af behandling med dabigatranetexilat bør nyrefunktionen vurderes ved beregning af kreatininclearance (CrCL) for at ekskludere patienter med svært nedsat nyrefunktion (dvs. CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Under behandlingen bør nyrefunktionen også vurderes, hvis der er mistanke om fald i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller i tilfælde af samtidig behandling med visse lægemidler).

Metoden, der skal anvendes til at estimere nyrefunktionen (CrCL i ml/min), er Cockcroft-Gault-metoden.

Glemte dosis

Det anbefales at fortsætte med de resterende daglige doser dabigatranetexilat på samme tidspunkt næste dag.

Der må ikke tages dobbeltdosis som erstatning for glemte, enkelte doser.

Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat må ikke seponeres uden medicinsk rådgivning. Patienterne skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis de udvikler gastrointestinale symptomer, såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

Behandlingsskift

Fra behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulant:

Det anbefales, at man venter 24 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatranetexilat til en parenteral antikoagulant (se pkt. 4.5).

Fra parenteral antikoagulant til dabigatranetexilat:

Den parenterale antikoagulant bør seponeres, og dabigatranetexilat bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste dosis af den anden behandling, eller samtidig med seponering ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Behandling med dabigatranetexilat er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Der anbefales en dosisreduktion hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min) (se tabel 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

Samtidig behandling med dabigatranetexilat og svage til moderate P-glykoprotein (P-gp)-inhibitorer, dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil

Dosis skal reduceres som indikeret i tabel 1 (se også pkt. 4.4 og 4.5). I sådanne tilfælde skal dabigatranetexilat og disse lægemidler tages samtidigt.

Dosisreduktion af dabigatranetexilat til 75 mg dagligt bør overvejes til patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som samtidig behandles med verapamil (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ældre

Der anbefales en dosisreduktion til ældre patienter >75 år (se tabel 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

Vægt

Der er meget begrænset klinisk erfaring mht. behandling med den anbefalede dosering hos patienter med en vægt på mindre end 50 kg eller mere end 110 kg. I henhold til de tilgængelige kliniske og kinetiske data er det ikke nødvendigt med en dosisjustering (se pkt. 5.2), men tæt klinisk overvågning anbefales (se pkt. 4.4).

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende dabigatranetexilat hos den pædiatriske population til indikationen primær forebyggelse af VTE efter elektiv hofte- eller knæalloplastik.

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter

Behandlingen af VTE hos pædiatriske patienter skal påbegyndes efter forudgående parenteral antikoagulantbehandling i mindst 5 dage. Til forebyggelse af recidiverende VTE skal behandlingen påbegyndes efter tidligere behandling.

Dabigatranetexilat kapsler skal tages to gange dagligt, én dosis om morgenen og én dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Intervallet mellem doseringer skal være så tæt på 12 timer som muligt.

Den anbefalede dosis af dabigatranetexilat kapsler er baseret på patientens vægt og alder som vist i tabel 2. Dosen skal justeres i henhold til vægt og alder efterhånden som behandlingen skrider frem.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for vægt- og alderskombinationer, der ikke er anført i doseringstabellen.

Tabel 2: Enkeltdosis og samlet daglig dosis dabigatranetexilat i milligram (mg) efter patientens vægt i kilo (kg) og alder i år

<u>Vægt-/alderskombinationer</u>		<u>Enkeltdosis</u>	<u>Samlet daglig dosis</u>
<u>Vægt i kg</u>	<u>Alder i år</u>	<u>i mg</u>	<u>i mg</u>
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, der kræver kombinationer af flere end én kapsel:

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

Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling

Før påbegyndelse af behandlingen bør den estimerede glomerulære filtrationshastighed (eGFR) estimeres vha. Schwartz' formel (metode anvendt til vurdering af kreatinin, som skal kontrolleres af det lokale laboratorium).

Behandling med dabigatranetexilat er kontraindiceret hos pædiatriske patienter med eGFR <50 ml/min/1,73_m² (se pkt. 4.3).

Patienter med eGFR >50 ml/min/1,73_m² bør behandles med dosen i henhold til tabel 2.

Under behandlingen bør nyrefunktionen vurderes i visse kliniske situationer, hvis der er formodning om, at der kunne indtræde et fald eller en forringelse i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller ved samtidig behandling med visse lægemidler, osv.).

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden skal individualiseres baseret på benefit/risk-vurderingen.

Glemte dosis

En glemt dosis dabigatranetexilat kan tages op til 6 timer før næste planlagte doseringstidspunkt. Fra 6 timer før næste planlagte dosis skal den glemte dosis ikke tages.
Der må aldrig tages en dobbeltdosis som erstatning for glemte, enkelte doser.

Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat må ikke seponeres uden medicinsk rådgivning. Patienterne eller deres omsorgspersoner skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis patienten udvikler gastrointestinale symptomer, såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

Behandlingsskift

Fra behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulans:

Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatranetexilat til en parenteral antikoagulans (se pkt. 4.5).

Fra parenteral antikoagulans til dabigatranetexilat:

Den parenterale antikoagulans bør seponeres, og dabigatranetexilat bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste dosis af den anden behandling, eller samtidig med seponering ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra dabigatranetexilat til vitamin-K-antagonist (VKA):

Patienter skal startes på VKA 3 dage før seponering af dabigatranetexilat.

Da dabigatranetexilat kan påvirke INR, vil den internationale normaliserende ratio (INR) først efter mindst 2 dage efter seponering af dabigatranetexilat bedre afspejle VKAs effekt. Indtil da bør INR-værdier tolkes med forsigtighed.

VKA til dabigatranetexilat:

Behandling med VKA bør stoppes. Dabigatranetexilat kan administreres når INR er $<2,0$.

Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse.

Kapslerne kan tages sammen med eller uden mad. Kapslemler skal synkes hele med et glas vand for at lette passagen til mavesækken.

Patienterne bør informeres om, at kapslerne ikke må åbnes, da dette kan øge risikoen for blødning (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) hos voksne patienter
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ hos pædiatriske patienter
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand, der betragtes som en betydende risikofaktor for en alvorlig blødning. Dette kan inkludere aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmærksskade, nylig hjerne-, rygmærks- eller øjenoperation, nylig intrakraniell blødning, øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse malformationer, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter
- Samtidig behandling med en anden antikoagulans, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoxaparin, dalteparin osv.), heparinderivater (fondaparinux osv.), oral antikoagulans (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.) undtagen under specifikke omstændigheder. Disse er ved skift af antikoagulansbehandling (se pkt. 4.2), når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt venekateter eller arteriekateter, eller når UFH gives under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.5)
- Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med de følgende potente P-gp-inhibitorer: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron eller fastdosiskombinationen glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklapper, der kræver behandling med antikoagulans (se pkt. 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for blødning

Dabigatranetexilat bør anvendes med forsigtighed ved tilstande med en øget risiko for blødning eller ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen ved at hæmme trombocyttaggregationen. Blødning kan forekomme uden specifikt fokus under behandling. Et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk bør føre til udredning for en evt. blødningskilde.

For voksne patienter med livstruende eller ukontrolleret blødning, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke dabigatrans antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot idarucizumab tilgængelig. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran. Hos voksne patienter er frisk fuldblod eller frisk frossen plasma, koagulationsfaktor-koncentrater (aktiveret eller ikke-aktiveret), rekombinant-faktor VIIa eller trombocyt-koncentrater andre muligheder (se også pkt. 4.9).

Behandling med trombocyttaggregationshæmmere, såsom clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), samt tilstedeværelsen af øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal reflux øger risikoen for gastrointestinal blødning.

Risikofaktorer

I tabel 3 er anført faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

Tabel 3: Faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

	Risikofaktor
Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 år
Faktorer, der øger dabigatran-plasmaniveauet	<u>Betydende:</u> <ul style="list-style-type: none">• Moderat nedsat nyrefunktion hos voksne patienter (30-50 ml/min CrCL)• Potente P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.3 og 4.5)• Samtidig administration af svage til moderate P-gp-inhibitorer (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og ticagrelor, se pkt. 4.5) <u>Mindre betydende:</u> <ul style="list-style-type: none">• Lav legemsvægt (<50 kg) hos voksne patienter
Farmakodynamiske interaktioner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• ASA og andre trombocyttaggregationshæmmere, såsom clopidogrel• NSAID• SSRI eller SNRI• Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen
Sygdomme / procedurer med særlig blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none">• Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser• Trombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekter• Nylig biopsi, større traume• Bakteriel endokarditis

	<ul style="list-style-type: none"> • Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks
--	---

Data for voksne patienter <50 kg er begrænsede (se pkt. 5.2).

Samtidig anvendelse af dabigatranetexilat med P-gp-hæmmere er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter, men kan øge risikoen for blødning (se pkt. 4.5).

Forsigtighedsregler og behandling af blødningsrisiko

For behandling af blødningskomplikationer, se også pkt. 4.9.

Benefit-risk-vurdering

Forekomst af læsioner, tilstande, procedurer og/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID, antitrombotiske midler, SSRI og SNRI, se pkt. 4.5), der i signifikant grad øger risikoen for en alvorlig blødning, kræver en omhyggelig afvejning af fordele og risici. Dabigatranetexilat bør kun gives, hvis fordelene opvejer risikoen for blødning.

Der er begrænsede kliniske data tilgængelige for pædiatriske patienter med risikofaktorer, herunder patienter med aktiv meningitis, encefalitis og intrakraniell absces (se pkt. 5.1). Dabigatranetexilat bør kun gives til disse patienter, hvis de forventede fordele opvejer risikoen for blødning.

Tæt klinisk overvågning

Nøje observation af tegn på blødning eller anæmi anbefales i hele behandlingsperioden, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel 3 ovenfor). Der skal udvises særlig forsigtighed, når dabigatranetexilat administreres sammen med verapamil, amiodaron, kinidin eller clarithromycin (P-gp-inhibitorer), og især, hvis der forekommer blødning, specielt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5).

Nøje observation af tegn på blødning anbefales hos patienter, der samtidigt behandles med NSAID (se pkt. 4.5).

Seponering af dabigatranetexilat

Patienter, som udvikler akut nyresvigt, skal stoppe behandlingen med dabigatranetexilat (se også pkt. 4.3).

I tilfælde af alvorlig blødning skal behandlingen seponeres, og årsagen til blødningen undersøges.

Anvendelsen af den specifikke antidot (idarucizumab) kan overvejes til voksne patienter. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

Brug af protonpumpehæmmere

Administrationen af en protonpumpehæmmer (PPI) kan overvejes, for at forhindre gastrointestinal blødning. Ved behandling af pædiatriske patienter skal anbefalingerne i produktinformationen for protonpumpehæmmere følges.

Koagulationsparametre i laboratoriet

Selvom der ikke generelt er behov for rutinemæssig monitorering af antikoagulation med dette lægemiddel, kan måling af dabigatran-relateret antikoagulation være en hjælp til at detektere for høj eksponering for dabigatran ved tilstedeværelse af yderligere risikofaktorer.

Fortyndet trombintid (dTT), ecarin-koagulationstid (ECT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) kan give nyttig information, men resultaterne skal tolkes med forsigtighed, på grund af variabilitet fra test til test (se pkt. 5.1).

Den internationale normaliserede ratio (INR) er upålidelig hos patienter i behandling med dabigatranetexilat, og der er rapporteret falsk positive INR-stigninger. Derfor bør der ikke foretages INR-måling.

I tabel 4 er anført koagulationstest-grænseværdier ved *trough* (dal-værdi) for voksne patienter, der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko. De respektive grænseværdier for pædiatriske patienter kendes ikke (se pkt. 5.1).

Tabel 4: Koagulationstest-grænseværdier ved *trough* (dal-værdi) for voksne patienter, der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko.

Test (<i>trough</i> -værdi)	Grænseværdi
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x gange øvre normalgrænse]	Ingen data
aPTT [x gange øvre normalgrænse]	>1,3
INR	Bør ikke udføres

Behandling af akut iskæmisk apopleksi med fibrinolytika

Det kan overvejes at anvende fibrinolytika ved behandling af akut apopleksi, hvis patientens dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger den øvre værdi af det lokalt definerede normalområde (ULN).

Kirurgi og indgreb

Patienter på dabigatranetexilat, der skal opereres eller undergå invasive procedurer, har en øget risiko for blødning. Derfor kan kirurgisk intervention kræve en midlertidig seponering af dabigatranetexilat.

Der bør udvises forsigtighed, når behandlingen midlertidigt afbrydes pga. interventioner, og graden af antikoagulation bør overvåges. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan udskillelsen af dabigatran være forlænget (se pkt. 5.2). Dette bør tages i betragtning forud for alle procedurer. I sådanne tilfælde kan en koagulerings-test (se pkt. 4.4 og 5.1) hjælpe med at afgøre, om hæmostasen stadig er nedsat.

Akutte operationer eller akutte procedurer

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Når det er nødvendigt hurtigt at modvirke den antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab) mod dabigatran tilgængelig for voksne patienter. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

Når dabigatrans virkning reverteres, udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom. Behandling med dabigatranetexilat kan genoptages 24 timer efter administration af idarucizumab, hvis patienten er klinisk stabil, og der er opnået tilstrækkelig hæmostase.

Subakutte operationer/indgreb

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Hvis muligt, bør operation/indgreb udsættes i mindst 12 timer efter sidste dosis. Hvis operation ikke kan udsættes, kan der være en øget risiko for blødning. Blødningsrisikoen skal opvejes mod behovet for akut intervention.

Elektiv kirurgi

Hvis muligt, bør dabigatranetexilat seponeres mindst 24 timer før invasive/kirurgiske procedurer. Det bør overvejes at seponere dabigatranetexilat 2-4 dage før operation hos patienter med øget risiko for blødning eller ved større operationer, hvor komplet hæmostase kan være påkrævet.

Tabel 5 opsummerer seponeringsreglerne for invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter.

Tabel 5: Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter

Nyrefunktion (CrCL i ml/min)	Estimeret halveringstid (timer)	Dabigatranetexilat skal stoppes før elektiv kirurgi	
		Høj blødningsrisiko eller større kirurgisk indgreb	Standardrisiko
≥80	~13	2 dage før	24 timer før
≥50-<80	~15	2-3 dage før	1-2 dage før
≥30-<50	~18	4 dage før	2-3 dage før (>48 timer)

Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for pædiatriske patienter er opsummeret i tabel 6.

Tabel 6: Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for pædiatriske patienter

Nyrefunktion (eGFR i ml/min/1,73 m ²)	Stop dabigatran før elektiv kirurgi
>80	24 timer før
50-80	2 dage før
<50	Disse patienter er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.3).

Spinal anæstesi/epidural anæstesi/lumbalpunktur

Procedurer, som f.eks. spinal anæstesi, kan kræve en komplet hæmostatisk funktion.

Der kan være en øget risiko for spinalt eller epiduralt hæmatom i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktur og ved langvarig brug af epidural katetre. Efter fjernelse af et kateter skal der gå mindst 2 timer før administration af den første dosis dabigatranetexilat. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinalt eller epiduralt hæmatom.

Post-operativ fase

Behandling med dabigatranetexilat bør genoptages/startes så hurtigt som muligt efter den invasive procedure eller det kirurgiske indgreb, forudsat at den kliniske situation tillader det, og tilstrækkelig hæmostase er blevet etableret.

Patienter med risiko for blødning eller patienter med risiko for overeksponering, især patienter med nedsat nyrefunktion (se også tabel 3), bør behandles med forsigtighed (se pkt. 4.4 og 5.1).

Patienter med høj risiko for død i forbindelse med operation, og hvor intrinsiske risikofaktorer for udvikling af tromboemboli er til stede

Der er begrænsede data for dabigatranetexilat virkning og sikkerhed i disse patienter, og der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling.

Hoftefraktur-kirurgi

Der findes ingen data vedrørende brugen af dabigatranetexilat til patienter, der har gennemgået operation for hoftefraktur. Behandling med dabigatranetexilat frarådes derfor.

Nedsat leverfunktion

Patienter med forhøjede levertal >2 gange øvre normalgrænse (ULN), var udelukket fra de primære studier. Der er således ingen tilgængelige erfaringer med behandling til denne subpopulation af patienter, hvorfor dabigatranetexilat ikke kan anbefales til denne population. Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at have indvirkning på overlevelsen, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Interaktion med P-gp-induktorer

Plasmakoncentrationen af dabigatran forventes at falde ved samtidig administration med P-gp-induktorer, og bør derfor undgås (se pkt. 4.5 og 5.2).

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK), herunder dabigatranetexilat, anbefales ikke til patienter med tidligere trombose, som er diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom. Navnlig for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulans, anticardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer), kan behandling med DOAK være forbundet med øget forekomst af recidiverende trombotiske hændelser i forhold til behandling med vitamin-K-antagonister.

Patienter med aktiv kræft (pædiatrisk VTE)

Der er begrænsede data for virkning og sikkerhed for pædiatriske patienter med aktiv kræft.

Pædiatrisk population

For nogle meget specifikke pædiatriske patienter, f.eks. patienter med sygdom i tyndtarmen, hvor absorptionen kan være påvirket, skal det overvejes at anvende et antikoagulerende middel, der administreres parenteralt.

Oplysninger om hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Transporter-interaktioner

Dabigatranetexilat er et substrat for efflukstransporteren P-gp. Samtidig administration af P-gp-inhibitorer (se tabel 7) forventes at resultere i en øget dabigatran plasmakoncentration.

Hvis ikke andet er udtrykkeligt beskrevet, er tæt klinisk overvågning (nøje observation for tegn på blødning eller anæmi) nødvendig, når dabigatran gives samtidig med stærke P-gp-inhibitorer. Dosisreduktioner kan være nødvendige i kombination med nogle P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tabel 7: Transporter-interaktioner

<u>P-gp-inhibitorer</u>
<i>Samtidig anvendelse kontraindiceret (se pkt. 4.3)</i>

Ketoconazol	Ketoconazol øgede de totale dabigatran $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} -værdier med hhv. 2,38 og 2,35 gange efter en enkelt oral dosis på 400 mg og hhv. 2,53 og 2,49 gange efter flere orale doser på 400 mg ketoconazol én gang dagligt.
Dronedaron	Ved samtidig behandling med dabigatranetexilat og dronedaron steg $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} for dabigatran henholdsvis ca. 2,4 og 2,3 gange efter gentagen dosering med 400 mg dronedaron to gange dagligt, og ca. 2,1 og 1,9 gange efter en enkelt dosis på 400 mg.
Itraconazol, ciclosporin	Baseret på <i>in vitro</i> -resultater kan der forventes en virkning, som svarer til ketoconazols.
Glecaprevir / pibrentasvir	Samtidig anvendelse af dabigatranetexilat og fastdosiskombinationen af P-gp-hæmmerne glecaprevir/pibrentasvir har vist sig at øge eksponeringen af dabigatran, og kan øge blødningsrisikoen.
<i>Samtidig anvendelse frarådes</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> viser tacrolimus en hæmmende effekt på P-gp, som svarer til effekten af itraconazol og ciclosporin. Samtidig behandling med dabigatranetexilat og tacrolimus er ikke undersøgt klinisk. Dog antyder begrænsede kliniske data med et andet P-gp-substrat (everolimus), at tacrolimus hæmmer P-gp i mindre grad end potente P-gp-inhibitorer.
<i>Forsigtighedsregler ved samtidig anvendelse (se pkt. 4.2 og 4.4)</i>	
Verapamil	<p>C_{max} og AUC af dabigatran øgedes ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat (150 mg) og oral verapamil, men omfanget af denne ændring afhænger af administrationstidspunktet og verapamil-formuleringen (se pkt. 4.2 og 4.4).</p> <p>Den største stigning i dabigatraneksponering sås ved første dosis af en verapamilformulering med umiddelbar frigivelse af det aktive stof, givet en time før dabigatranetexilatindtagelse (stigning i C_{max} med omkring 2,8 gange og i AUC med omkring 2,5 gange). Effekten blev progressivt mindsket ved administration af en verapamilformulering med forlænget frigivelse (stigning i C_{max} med omkring 1,9 gange og i AUC med omkring 1,7 gange) eller administration af flere doser verapamil (stigning i C_{max} med omkring 1,6 gange og i AUC med omkring 1,5 gange).</p> <p>Ved indtagelse af verapamil 2 timer efter indtagelse af dabigatranetexilat, blev der ikke observeret nogen betydningsfuld interaktion (stigning i C_{max} med omkring 1,1 gang og i AUC med omkring 1,2 gange). Dette kan forklares ved, at absorptionen af dabigatran sker inden for 2 timer.</p>
Amiodaron	Ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat og 600 mg amiodaron som enkelt dosis, forblev absorptionsgraden og absorptionshastigheden af amiodaron og dets aktive metabolit DEA praktisk taget uændret. AUC og C_{max} for dabigatran var øget med hhv. ca. 1,6 gange og 1,5 gange. I lyset af den lange halveringstid for amiodaron kan en interaktion forekomme i flere uger efter ophør med amiodaron (se pkt. 4.2 og 4.4).
Kinidin	Dabigatranetexilat blev givet 2 gange dagligt i 3 konsekutive dage, på dag 3 enten alene eller samtidig med kinidin, som blev doseret med 200 mg hver anden time op til i alt 1.000 mg. Ved samtidig administration steg $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ for dabigatran i gennemsnit med henholdsvis 1,53 gange og 1,56 gange (se pkt. 4.2 og 4.4).
Clarithromycin	Hos raske frivillige, blev der observeret en stigning i AUC med omkring 1,19 gange og i C_{max} med omkring 1,15 gange, når clarithromycin (500 mg 2 gange dagligt) blev givet sammen med dabigatranetexilat.
Ticagrelor	Administration af en enkelt dosis af 75 mg dabigatranetexilat og en initialdosis af ticagrelor på 180 mg førte til en stigning i AUC og C_{max} for dabigatran på hhv. 1,73

	<p>og 1,95 gange. Efter multiple doser af 90 mg ticagrelor 2 gange dagligt blev eksponeringen for dabigatran øget 1,56 og 1,46 gange for hhv. C_{max} og AUC.</p> <p>Ved samtidig administration af en initialdosis på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatranetexilat (i <i>steady state</i>) steg $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ for dabigatran henholdsvis 1,49 gange og 1,65 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Når en initialdosis på 180 mg ticagrelor blev givet 2 timer efter 110 mg dabigatranetexilat (i <i>steady state</i>), blev forøgelsen af dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$ og $-C_{max,ss}$ reduceret henholdsvis 1,27 gange og 1,23 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Denne forskudte indtagelse anbefales ved opstart af ticagrelor med en initialdosis på 180 mg.</p> <p>Ved samtidig behandling med 90 mg ticagrelor to gange dagligt (vedligeholdelsesdosis) og 110 mg dabigatranetexilat steg den justerede dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$ og $-C_{max,ss}$, henholdsvis 1,26 gange og 1,29 gange sammenlignet med dabigatranetexilat givet alene.</p>
Posaconazol	Også posaconazol hæmmer i nogen grad P-gp, men det er ikke undersøgt klinisk. Ved samtidig administration af dabigatranetexilat og posaconazol bør der udvises forsigtighed.
P-gp-induktorer	
<i>Samtidig anvendelse bør undgås.</i>	
F.eks. rifampicin, perikon (Hypericum perforatum), carbamazepin eller phenytoin)	<p>Samtidig indtagelse forventes at resultere i nedsatte dabigatran-koncentrationer.</p> <p>Ved præmedicinering med induktoren rifampicin i en dosis på 600 mg én gang dagligt i 7 dage sås et fald i total peak og i total eksponering af dabigatran på henholdsvis 65,5 % og 67 %. Efter seponering af rifampicin aftog induktorstyringen resulterende i en dabigatraneksponering tæt på referenceværdien på 7. dagen. Efter yderligere 7 dage sås ingen øget biotilgængelighed.</p>
<i>Proteaseinhibitorer, såsom ritonavir</i>	
<i>Samtidig anvendelse frarådes</i>	
F.eks. ritonavir og dets kombinationer med andre proteaseinhibitorer	Disse påvirker P-gp (enten som inhibitor eller som induktor). De er ikke blevet undersøgt, og samtidig behandling med dabigatranetexilat kan derfor ikke anbefales.
P-gp-substrat	
Digoxin	I et studie med 24 raske personer, hvor dabigatranetexilat blev givet samtidigt med digoxin, så man ingen ændringer i eksponeringen af digoxin og ingen klinisk relevante ændringer i eksponeringen af dabigatran.

Antikoagulantia og trombocytfunktionshæmmere

Der er ingen eller kun begrænset erfaring med følgende behandlinger, hvor en øget risiko for blødning eventuelt kan forekomme, hvis de gives samtidig med dabigatranetexilat: Antikoagulantia, såsom ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (LMWH) og heparinderivater (fondaparinux, desirudin), trombolytika og vitamin-K-antagonister, rivaroxaban eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.3) og trombocytfunktionshæmmere såsom GPIIb/IIIa-receptor-antagonister, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor, dextran og sulfipyrazon (se pkt. 4.4).

UFH kan gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.3).

Tabel 8: Interaktioner med antikoagulantia og trombocytfunctions hæmmere

NSAID	Korttidsbehandling med NSAID-præparater har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når de administreres samtidigt med dabigatranetexilat. Langtidsbehandling med NSAID viste i et klinisk fase III-studie, der sammenlignede dabigatran med warfarin til forebyggelse af apopleksi hos patienter med atrieflimren (RE-LY), en øget blødningsrisiko på ca. 50 % for både dabigatranetexilat og warfarin.
Clopidogrel	Hos unge, raske mænd medførte samtidig administration af dabigatranetexilat og clopidogrel ikke yderligere forlængelse af kapillær blødningstid i forhold til clopidogrel monoterapi. Hertil kommer, at dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ og koagulationsparametrene for dabigatrans virkning eller hæmningen af trombocytaggregationen som målestok for clopidogrels virkning, forblev stort set uændret når kombinationsbehandling blev sammenlignet med de respektive monoterapier. Ved en initialdosis på 300 mg eller 600 mg clopidogrel steg dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ med omkring 30-40 % (se pkt. 4.4).
ASA	Samtidig indtagelse af ASA og 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt kan øge blødningsrisikoen fra 12 % til 18 % henholdsvis 24 % med 81 mg henholdsvis 325 mg ASA (se pkt. 4.4).
LMWH	Samtidig anvendelse af LMWH (såsom enoxaparin) og dabigatranetexilat er ikke specifikt blevet undersøgt. Efter skift fra 3-dages behandling med 40 mg enoxaparin s.c. én gang dagligt 24 timer efter den sidste dosis af enoxaparin, var eksponeringen for dabigatran lidt lavere end efter administration af kun dabigatranetexilat (enkelt dosis på 220 mg). Efter forudgående behandling med dabigatranetexilat sammen med enoxaparin sås en højere anti-FXa/FIIa aktivitet i forhold til behandling med dabigatranetexilat alene. Dette anses for en <i>carry-over</i> -effekt af enoxaparinbehandlingen, og betragtes ikke som klinisk relevant. Der var ikke andre dabigatranrelaterede antikoagulationstests, der var ændret væsentligt ved forbehandling med enoxaparin.

Andre interaktioner

Tabel 9: Andre interaktioner

<u>Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI) eller selektive serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI og SNRI øgede risikoen for blødning i alle behandlingsarmene i et fase III klinisk studie, der sammenlignede dabigatran med warfarin til forebyggelse af apopleksi hos patienter med atrieflimren (RE-LY).
<u>Stoffer, der påvirker gastrisk pH</u>	
Pantoprazol	Ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat og pantoprazol så man et fald i dabigatran-AUC på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehæmmere (PPI) blev givet sammen med dabigatranetexilat i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling syntes ikke at reducere virkningen af dabigatranetexilat.
Ranitidin	Samtidig indtagelse af ranitidin og dabigatranetexilat havde ingen klinisk relevant virkning på omfanget af dabigatran-absorptionen.

Interaktioner knyttet til dabigatranetexilats og dabigatrans metaboliske profil

Dabigatranetexilat og dabigatran metaboliseres ikke via cytochrom P450-systemet og har ingen virkning *in vitro* på humane cytochrom P450-enzymen. Der forventes derfor ingen dertil relaterede lægemiddelinteraktioner med dabigatran.

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder bør undgå at blive gravide, mens de er i behandling med dabigatranetexilat.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af dabigatranetexilat til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

Dabigatranetexilat bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er på tvingende indikation.

Amning

Der er ingen kliniske data for effekten af dabigatran på nyfødte, der ammes.

Amning skal ophøre under behandling med dabigatranetexilat.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for mennesker.

I dyreforsøg blev der observeret en påvirkning af hundyrers fertilitet med færre implantationer og et øget præimplantationstab ved doser på 70 mg/kg (hvilket udgør en 5 gange højere plasmaeksposering end hos patienter). Der observeredes ingen andre påvirkninger af fertiliteten hos hundyr. Der observeredes ingen påvirkning af handyrers fertilitet. Hos rotter og kaniner sås nedsat fostervægt og embryoføtal levedygtighed samt en stigning i føtale variationer ved doser, der var toksiske for moderdyret (hvilket udgør en 5 til 10 gange højere plasmaeksposering end hos patienter). I det præ-og postnatale forsøg sås en øget føtal mortalitet ved doser, der var toksiske for moderdyrene (en dosis svarende til en plasmaeksposering 4 gange højere end observeret hos patienter).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dabigatranetexilat påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Dabigatranetexilat er samlet blevet evalueret i kliniske studier hos ca. 64.000 patienter, hvoraf ca. 35.000 patienter blev behandlet med dabigatranetexilat.

I aktivt-kontrollerede studier med henblik på forebyggelse af VTE blev 6.684 patienter behandlet med 150 mg eller 220 mg dabigatranetexilat dagligt.

De mest almindeligt rapporterede hændelser er blødninger, der forekommer hos cirka 14 % af patienterne. Hyppigheden af alvorlige blødninger (inklusive blødninger fra sår) er mindre end 2 %.

Selvom det forekom sjældent i kliniske studier, kan der opstå alvorlig eller svær blødning, der uafhængigt af placering kan have invaliderende, livstruende eller dødelig udgang.

Tabeloversigt over bivirkninger

Tabel 10 viser bivirkninger opdelt efter systemorganklasser og hyppighed i henhold til følgende klassifikation: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 10: Bivirkninger

Systemorganklasse / foretrukken term	Hyppighed
Blod og lymfesystem	
Nedsat hæmoglobin	Almindelig
Anæmi	Ikke almindelig
Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
Trombocytopeni	Sjælden
Neutropeni	Ikke kendt
Agranulocytose	Ikke kendt
Immunsystemet	
Lægemiddeloverfølsomhed	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaktion	Sjælden
Angioødem	Sjælden
Urticaria	Sjælden
Udslæt	Sjælden
Pruritus	Sjælden
Bronkospasme	Ikke kendt
Nervesystemet	
Intrakraniel blødning	Sjælden
Vaskulære sygdomme	
Hæmatom	Ikke almindelig
Sårblødning	Ikke almindelig
Blødning	Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	
Næseblod	Ikke almindelig
Hæmoptyse	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	
Gastrointestinal blødning	Ikke almindelig
Rektal blødning	Ikke almindelig
Blødning fra hæmorider	Ikke almindelig
Diarré	Ikke almindelig
Kvalme	Ikke almindelig
Opkastning	Ikke almindelig
Mave-tarm-sår, inklusive øsofagealt ulcus	Sjælden
Gastroøsofagitis	Sjælden
Gastroøsofageal reflukssygdom	Sjælden
Abdominalsmarter	Sjælden
Dyspepsi	Sjælden
Dysfagi	Sjælden
Lever og galdeveje	
Unormal leverfunktion / unormal leverfunktionstest	Almindelig
Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjet aspartataminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzzymer	Ikke almindelig

Hyperbilirubinæmi	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	
Blødning i huden	Ikke almindelig
Alopeci	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Hæmartrose	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	
Urogenital blødning, inklusive hæmaturi	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Blødning ved injektionsstedet	Sjælden
Blødning omkring kateter	Sjælden
Blodigt sekret	Sjælden
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Traumatisk blødning	Ikke almindelig
Hæmatom efter procedure	Ikke almindelig
Blødning efter procedure	Ikke almindelig
Sekretion efter procedure	Ikke almindelig
Sårsekret	Ikke almindelig
Blødning fra incisionsstedet	Sjælden
Postoperativ anæmi	Sjælden
Kirurgiske og medicinske procedurer	
Sårdrænage	Sjælden
Drænage efter procedure	Sjælden

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødningsreaktioner

På grund af den farmakologiske virkningsmekanisme, kan anvendelsen af dabigatranetexilat være forbundet med en øget risiko for okkult eller åben blødning fra alle væv eller organer. Tegnene, symptomerne og sværhedsgraden (herunder dødeligt udfald) vil variere i forhold til placeringen og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien. I de kliniske studier blev mukosale blødninger (f.eks. gastrointestinale, urogenitale) hyppigere observeret under langvarig behandling med dabigatranetexilat, sammenlignet med VKA-behandling. I tillæg til tilstrækkelig klinisk overvågning, er det derfor nyttigt at teste hæmoglobin/hæmatokrit i laboratoriet, for at detektere okkult blødning. Risikoen for blødninger kan være forhøjet hos visse patientgrupper, f.eks. patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og/eller i en samtidig behandling, der påvirker hæmostasen, eller med potente P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.4 Risiko for blødning). Blødningskomplikationer kan vise sig som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock.

Kendte blødningskomplikationer som kompartmentsyndrom og akut nyresvigt på grund af hypoperfusion og antikoagulant-relateret nefropati hos patienter med disponerende faktorer er blevet rapporteret for dabigatranetexilat. Derfor skal muligheden for en blødning overvejes, når tilstanden for alle antikoagulerede patienter evalueres. En specifik antidot for dabigatran, idarucizumab, er tilgængelig for voksne patienter i tilfælde af ukontrolleret blødning (se pkt. 4.9).

Tabel 11 viser antallet (%) af patienter, der fik bivirkningen blødning under indikationen primær forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik i de to pivotale kliniske studier. Opdeling i henhold til dosis.

Tabel 11: Antallet (%) af patienter, der fik bivirkningen blødning.

	Dabigatranetexilat 150 mg N (%)	Dabigatranetexilat 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
Behandlede patienter	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Alvorlige blødninger	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Alle blødninger	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocytose og neutropeni

Fra anvendelse efter godkendelse af dabigatranetexilat er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af agranulocytose og neutropeni. Da bivirkninger ved overvågning efter markedsføring indberettes fra en usikker populationsstørrelse, er det ikke muligt at bestemme hyppigheden på pålidelig vis.

Rapporteringshyppigheden blev estimeret til 7 hændelser pr. 1 million patientår for agranulocytose, og som 5 hændelser pr. 1 million patientår for neutropeni.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af dabigatranetexilat ved behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter blev undersøgt i to fase-III studier (DIVERSITY og 1160.108). I alt er 328 pædiatriske patienter blevet behandlet med dabigatranetexilat. Patienterne fik alders- og vægtjusterede doser af en aldersrelevant formulering af dabigatranetexilat.

Samlet set forventes sikkerhedsprofilen hos børn at være den samme som hos voksne.

I alt oplevede 26 % af de pædiatriske patienter, der blev behandlet med dabigatranetexilat for VTE og som forebyggelse mod recidiverende VTE, bivirkninger.

Tabeloversigt over bivirkninger

Tabel 12 viser bivirkningerne, der blev identificeret fra studier med behandlingen af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse (SOC) og hyppighed i henhold til følgende klassifikation: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 12: Bivirkninger

	Hyppighed
Systemorganklasse / foretrukken term	Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter
Blod og lymfesystem	
Anæmi	Almindelig
Nedsat hæmoglobin	Ikke almindelig
Trombocytopeni	Almindelig
Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
Neutropeni	Ikke almindelig
Agranulocytose	Ikke kendt
Immunsystemet	
Lægemiddeloverfølsomhed	Ikke almindelig
Udslæt	Almindelig
Pruritus	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
Angioødem	Ikke kendt
Urticaria	Almindelig
Bronkospasme	Ikke kendt
Nervesystemet	
Intrakraniel blødning	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	
Hæmatom	Almindelig
Blødning	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	
Næseblod	Almindelig
Hæmotyse	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	
Gastrointestinal blødning	Ikke almindelig
Abdominalsmarter	Ikke almindelig
Diarré	Almindelig
Dyspepsi	Almindelig
Kvalme	Almindelig
Rektal blødning	Ikke almindelig
Blødning fra hæmorider	Ikke kendt
Mave-tarm-sår, inklusive øsofagealt ulcus	Ikke kendt
Gastroøsofagitis	Ikke almindelig
Gastroøsofageal reflukssygdom	Almindelig
Opkastning	Almindelig
Dysfagi	Ikke almindelig
Lever og galdeveje	
Unormal leverfunktion / unormal leverfunktionstest	Ikke kendt
Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjet aspartataminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Almindelig
Hyperbilirubinæmi	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	
Blødning i huden	Ikke almindelig

Alopeci	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Hæmartrose	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	
Urogenital blødning, inklusive hæmaturi	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Blødning ved injektionsstedet	Ikke kendt
Blødning omkring kateter	Ikke kendt
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Traumatisk blødning	Ikke almindelig
Blødning fra incisionsstedet	Ikke kendt

Blødningsreaktioner

I de to fase III-studier omhandlende indikationen behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter oplevede i alt 7 patienter (2,1 %) en alvorlig blødning, 5 patienter (1,5 %) en klinisk relevant ikke-alvorlig blødning og 75 patienter (22,9 %) en mindre blødning. Hyppigheden af blødninger var generelt højere hos den ældste aldersgruppe (12 til <18 år: 28,6 %) end i de yngre aldersgrupper (fødsel til <2 år: 23,3 %; 2 til <12 år: 16,2 %). Alvorlig eller svær blødning, uafhængigt af placering, kan have invaliderende, livstruende eller dødelig udgang.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Doser af dabigatranetexilat ud over det anbefalede udsætter patienten for forøget risiko for blødning.

I tilfælde af mistanke om overdosis, kan koagulationstest hjælpe til at påvise en evt. blødningsrisiko (se pkt. 4.4 og 5.1). En kalibreret kvantitativ dTT test eller gentagne dTT målinger kan medvirke til at estimere forventede tidspunkter for, hvornår dabigatrankoncentrationen når bestemte niveauer (se pkt. 5.1), også i tilfælde, hvor yderligere foranstaltninger, f.eks. dialyse er blevet indledt.

Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af dabigatranetexilat-behandling. Da dabigatran hovedsageligt udskilles via nyrerne, skal tilstrækkelig diurese opretholdes. Da der er en lav proteinbinding, kan dabigatran fjernes ved dialyse, men der foreligger begrænset klinisk erfaring fra de kliniske studier, der kan demonstrere nytten heraf (se pkt. 5.2).

Behandling af blødningskomplikationer

I tilfælde af blødningskomplikationer skal behandlingen med dabigatranetexilat seponeres og kilden til blødningen undersøges. Afhængigt af den kliniske tilstand bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og erstatning af blodtab, foretages efter den ordinerende læges skøn.

I tilfælde, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke dabigatrans antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab), som modvirker dabigatrans farmakodynamiske virkning, tilgængelig for voksne patienter. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

Koagulationsfaktor-koncentrater (aktiveret eller ikke-aktiveret) eller rekombinant faktor VIIa kan overvejes. Der er nogen eksperimentel evidens, der understøtter, at ovennævnte præparater kan revertere dabigatrans antikoagulerende virkning. Der er dog kun meget få data om anvendeligheden i kliniske situationer og om den potentielle risiko for *rebound* tromboemboli. Koagulationstests kan blive upålidelige efter administration af ovenstående koagulationsfaktor-koncentrater. Testresultaterne bør tolkes med forsigtighed. Det bør tillige overvejes at administrere trombocyt-koncentrater ved trombocytopeni, eller hvis langtidsvirkende trombocyt-hæmmende lægemidler har været anvendt. Al symptomatisk behandling skal gives ud fra lægens vurdering.

I tilfælde af alvorlige blødninger bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombosemidler, direkte virkende trombin-inhibitorer, ATC-kode: B01AE07

Virkningsmekanisme

Dabigatranetexilat er et lavmolekylært prodrug, som ikke udviser nogen farmakologisk aktivitet. Efter oral indtagelse absorberes dabigatranetexilat hurtigt og omdannes til dabigatran via esterasekatalyseret hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel, direkte trombinhæmmer, og er den i plasma primære aktive form af lægemidlet.

Da trombin (serinprotease) fremmer konverteringen af fibrinogen til fibrin i koagulationskaskaden, vil en hæmning af trombin forhindre udviklingen af tromber. Dabigatran hæmmer frit trombin, fibrinbundet trombin og trombininduceret trombocyttaggregation.

Farmakodynamisk virkning

In-vivo- og *ex-vivo*-dyreforsøg i forskellige trombose-dyremodeller har vist, at dabigatran efter intravenøs administration har antitrombotisk effekt og antikoagulerende aktivitet, og det samme er påvist for dabigatranetexilat efter oral indtagelse.

Man har i fase II-studier fundet en klar korrelation mellem dabigatran-koncentrationen i plasma og graden af antikoagulerende effekt. Dabigatran forlænger trombintiden (TT), ECT og aPTT.

Den kalibrerede kvantitative fortyndede TT (dTT)-test giver en estimeret dabigatran-plasmakoncentration, der kan sammenlignes med de forventede dabigatran-plasmakoncentrationer. Når den kalibrerede dTT-analyse angiver en dabigatran-plasmakoncentration på eller under grænsen for kvantificering, bør yderligere en koagulationsanalyse overvejes såsom TT, ECT eller aPTT.

ECT kan give et direkte mål for aktiviteten af direkte trombinhæmmere.

Den vidt udbredte test for aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) giver en omtrentlig indikation for den antikoagulerende virkning, der kan opnås med dabigatran. Følsomheden af aPTT-testen er dog begrænset, og testen er ikke anvendelig til præcis kvantificering af den antikoagulerende virkning - især ikke ved høje dabigatran-plasmakoncentrationer. Selvom høje aPTT-værdier bør tolkes med forsigtighed, indikerer en høj aPTT-værdi, at patienten er antikoaguleret.

Generelt kan det antages, at disse mål for antikoagulationsaktiviteten kan reflektere dabigatran-niveauerne og være en hjælp til vurdering af blødningsrisikoen. Det vil sige, at en overskridelse af 90-percentilen for

dabigatran-*trough*-niveauerne eller for en koagulationsanalyse - såsom aPTT målt ved *trough* (se grænseværdier for aPTT i pkt. 4.4, tabel 4) - anses for at være forbundet med en øget blødningsrisiko.

Primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi

Steady-state (efter dag 3), angivet som en geometrisk gennemsnitsværdi af peak-plasmakoncentrationen målt ca. 2 timer efter indtagelse af 220 mg dabigatranetexilat, var 70,8 ng/ml, med et interval på 35,2-162 ng/ml (25.-75. percentil). Dabigatrans geometriske gennemsnits-*trough*-koncentration, målt ved slutningen af et doseringsinterval (dvs. 24 timer efter en dosis på 220 mg dabigatran), var gennemsnitlig 22,0 ng/ml, med et interval på 13,0-35,7 ng/ml (25.-75. percentil).

I et studie udelukkende med patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance, CrCL 30-50 ml/min), der fik dabigatranetexilat 150 mg en gang daglig, var dabigatrans geometriske gennemsnits-*trough*-koncentration, målt ved slutningen af doseringsintervallet gennemsnitligt 47,5 ng/ml, med et interval på 29,6-72,2 ng/ml (25.-75. percentil).

Hos patienter, der fik 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik, gjaldt følgende:

- 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (20-28 timer efter den forrige dosis) (se pkt. 4.4 og 4.9) var 67 ng/ml
- 90-percentilen for aPTT ved *trough* (20-28 timer efter den forrige dosis) var 51 sekunder, hvilket er 1,3 gange den øvre normalgrænse.

ECT blev ikke målt hos patienter, der fik 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik.

Klinisk virkning og sikkerhed

Etnisk oprindelse

Der er ikke observeret klinisk relevante etniske forskelle mellem kaukasiske, afro-amerikanske, latin-amerikanske, japanske eller kinesiske patienter.

Kliniske studier med forebyggelse af VTE ved større led-alloplastikoperationer

I 2 store randomiserede, dobbeltblinde, dosisbekræftende studier med parallelgrupper, hvor patienterne gennemgik en større elektiv, ortopædkirurgisk operation (en med total knæalloplastik og en med total hoftealloplastik), blev de randomiseret til behandling med dabigatranetexilat eller enoxaparin.

Dabigatranetexilat blev givet i en dosis på 75 mg eller 110 mg 1-4 timer efter afsluttet operation. Dette blev efterfulgt af 150 mg eller 220 mg én gang dagligt, forudsat at hæmostasen var sikret. Enoxaparin blev givet i en dosis på 40 mg dagen før operationen og dagligt derefter.

I RE-MODEL (knæalloplastik) var behandlingstiden 6-10 dage og i RE-NOVATE (hoftealloplastik) 28-35 dage. I alt blev 2.076 patienter (knæ) og 3.494 (hofte) behandlet.

Det primære endepunkt for begge studier var den samlede forekomst af VTE (inklusive lungeemboli (LE), proksimal og distal dyb venetrombose (DVT), hvad enten VTE var symptomatisk eller asymptomatisk (påvist ved rutine-flebografi)) samt alle dødsfald uanset årsag. Et sekundært endepunkt, som betragtes med større klinisk relevans, var kombinationen af alvorlig VTE (inklusive LE og proksimal DVT påvist ved rutine-flebografi, hvad enten VTE var symptomatisk eller asymptomatisk) og VTE-relateret død.

Resultaterne fra begge studier viste, at den antitrombotiske effekt af 220 mg og 150 mg dabigatranetexilat ved total VTE og død uanset årsag statistisk set var non-inferior i forhold til enoxaparin. Ved 150 mg dabigatran var punktestimatet for alvorlig VTE og VTE-relateret død en anelse ringere end for enoxaparin (tabel 13). Ved en dosis på 220 mg dabigatran var punktestimatet for alvorlige VTE og VTE-relateret død en anelse bedre end for enoxaparin (tabel 13).

I de kliniske studier havde patientpopulationen en gennemsnitsalder på > 65 år.

Der var ingen forskelle mellem mænd og kvinder i de kliniske fase 3-studier med hensyn til effekt og sikkerhed.

I den undersøgte patientpopulation i RE-MODEL og RE-NOVATE (5.539 behandlede patienter) havde 51 % samtidig hypertension, 9 % samtidig diabetes, 9 % samtidig koronararterie-sygdom og 20 % havde samtidig dårlig venefunktion. Ingen af disse sygdomme havde indflydelse på dabigatrans effekt på forebyggelse af VTE eller blødningshyppigheder.

De data, der vedrører alvorlig VTE og VTE-relateret mortalitet er sammenlignelige mht det primære endepunkt for virkning. Dette fremgår af tabel 13.

De data, der vedrører endepunktet total VTE og mortalitet uanset årsag, fremgår af tabel 14.

De data, der vedrører endepunktet alvorlige blødninger, fremgår af tabel 15.

Tabel 13: Analyse af alvorlig VTE og VTE-relateret mortalitet i behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE

Studier	Dabigatranetexilat 220 mg	Dabigatranetexilat 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
N	909	888	917
Forekomst (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risikoratio sammenlignet med enoxaparin	0,78	1,09	
95 % konfidensinterval	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (knæ)			
N	506	527	511
Forekomst (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risikoratio sammenlignet med enoxaparin	0,73	1,08	
95 % konfidensinterval	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabel 14: Analyse af total VTE og dødsfald uanset årsag under behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE

Studier	Dabigatranetexilat 220 mg	Dabigatranetexilat 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
N	880	874	897
Forekomst (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Risikoratio sammenlignet med enoxaparin	0,9	1,28	
95 % konfidensinterval	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (knæ)			
N	503	526	512
Forekomst (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Risikoratio sammenlignet med enoxaparin	0,97	1,07	
95 % konfidensinterval	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabel 15: Alvorlige blødningstilfælde set i henholdsvis RE-MODEL- og RE-NOVATE-studierne

Studier	Dabigatranetexilat 220 mg	Dabigatranetexilat 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
Behandlede patienter, N	1.146	1.163	1.154
Antal alvorlige blødningstilfælde N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (knæ)			
Behandlede patienter, N	679	703	694
Antal alvorlige blødningstilfælde N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Kliniske studier med forebyggelse af tromboemboli hos patienter med kunstige hjerteklapper

Et fase II-studie undersøgte dabigatranetexilat og warfarin hos i alt 252 patienter, som enten for nylig havde fået udskiftet en hjerteklap (dvs. i forbindelse med det aktuelle hospitalsophold) eller hos patienter, der for mere end 3 måneder siden har fået udskiftet en hjerteklap. Der blev observeret flere tromboemboliske hændelser (hovedsageligt apopleksi og symptomatisk/asymptomatisk kunstig hjerteklaptrombose) og flere blødningstilfælde ved behandling med dabigatranetexilat end med warfarin. Hos de nyligt opererede patienter blev der overvejende set alvorlige blødninger som hæmragiske perikardie-effusioner, specielt hos patienter, som startede behandling med dabigatranetexilat hurtigt (på dag 3) efter udskiftning af hjerteklap (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Kliniske studier med forebyggelse af VTE ved større led-alloplastikoperationer

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder dabigatranetexilat i alle undergrupper af den pædiatriske population

ved forebyggelse af tromboemboliske tilfælde for indikationen primær forebyggelse af VTE hos patienter efter elektiv hofte- eller knæalloplastik (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter

DIVERSITY-studiet blev udført for at påvise dabigatranetexilats virkning og sikkerhed sammenlignet med behandlingsstandarden for VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år. Studiet blev udført som et *open-label*, randomiseret, parallelgruppe, non-inferioritetsstudie. De inkluderede patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten en aldersrelevant formulering (kapsler, overtrukket granulat eller oral opløsning) af dabigatranetexilat (doser justeret efter alder og vægt) eller standardbehandlingen, der bestod af lavmolekylære hepariner (LMWH) eller vitamin-K-antagonister (VKA) eller fondaparinux (1 patient på 12 år). Det primære endepunkt var et sammensat endepunkt af patienter med komplet trombeopløsning, frihed for recidiverende VTE og frihed for mortalitet i forbindelse med VTE. Eksklusionskriterierne omfattede aktiv meningitis, encefalitis og intrakraniell absces.

Der var i alt 267 randomiserede patienter. Af disse blev 176 patienter behandlet med dabigatranetexilat og 90 patienter blev behandlet med standardbehandlingen (1 randomiseret patient blev ikke behandlet).

168 patienter var fra 12 til < 18 år, 64 patienter 2 til < 12 år og 35 patienter var < 2 år.

Af de 267 randomiserede patienter opfyldte 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilatgruppen og 38 patienter (42,2 %) i standardbehandlingsgruppen kriterierne for det sammensatte, primære endepunkt (komplet trombeopløsning, frihed for recidiverende VTE og frihed for mortalitetsrelateret VTE). Den tilsvarende rateforskel viste non-inferioritet af dabigatranetexilat i forhold til standardbehandlingen. Generelt set var resultaterne konsistente på tværs af subgrupperne: der var ingen signifikante forskelle i behandlingsvirkning for subgrupper efter alder, køn, region og tilstedeværelse af visse risikofaktorer. For de tre forskellige aldersgrupper var andelen af patienter, der opfyldte det primære virkningsendepunkt i henholdsvis dabigatranetexilat- og standardbehandlingsgrupperne 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) for patienter fra fødsel til < 2 år, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) for patienter i alderen 2 til < 12 år, og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) for patienter i alderen 12 til < 18 år.

Der blev rapporteret om alvorlige blødninger for 4 patienter (2,3 %) i dabigatranetexilatgruppen og 2 patienter (2,2 %) i standardbehandlingsgruppen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i tidspunktet for første alvorlige blødning. 38 patienter (21,6 %) i dabigatranetexilatgruppen og 22 patienter (24,4 %) i standardbehandlingsgruppen havde blødninger, de fleste kategoriserede som mindre. Det kombinerede endepunkt med alvorlig blødning (MBE) eller klinisk relevant ikke-alvorlig (CRNM) blødning (ved behandling) blev rapporteret for 6 (3,4 %) patienter i dabigatranetexilatgruppen og 3 patienter (3,3 %) i standardbehandlingsgruppen.

Der blev udført et *open-label*, enkeltgruppe, prospektivt kohorte, multicenter, fase III sikkerhedsstudie (1160.108) for at vurdere sikkerheden ved dabigatranetexilat til forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år. Patienter, der havde brug for yderligere antikoagulation grundet tilstedeværelsen af en klinisk risikofaktor efter at have fuldført den indledende behandling mod bekræftet VTE (i mindst 3 måneder) eller efter at have fuldført DIVERSITY-studiet, kunne inkluderes i studiet. Egnede patienter fik alders- og vægtjusterede doser af en aldersrelevant formulering (kapsler, overtrukket granulat eller oral opløsning) af dabigatranetexilat, indtil den kliniske risikofaktor forsvandt, eller op til maksimalt 12 måneder. Studiets primære endepunkter omfattede recidiv af VTE, alvorlige og mindre blødningstilfælde og mortaliteten (generelt og relateret til trombotiske eller tromboemboliske hændelser) efter 6 og 12 måneder. Resultaterne blev vurderet af en uafhængig og blindet evalueringskomité. I alt blev 214 patienter inkluderet i studiet; blandt dem 162 patienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til < 18 år), 43 patienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til < 12 år) og 9 patienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til < 2 år). I behandlingsperioden oplevede 3 patienter (1,4 %) en recidiverende VTE bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder efter behandlingsstart. Blødningstilfælde bekræftet ved evaluering i behandlingsperioden blev rapporteret for 48 patienter (22,5 % inden for de første 12 måneder. Størstedelen af blødningstilfældene var mindre. Hos 3 patienter (1,4 %) opstod der en alvorlig blødningshændelse bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder. For 3 patienter (1,4 %) blev der rapporteret en CRNM-blødning bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder. Der opstod ingen dødsfald under

behandlingen. I behandlingsperioden udviklede 3 patienter (1,4 %) posttrombotisk syndrom (PTS) eller oplevede en forværring af PTS inden for de første 12 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration omdannes dabigatranetexilat hurtigt og fuldstændigt til den i plasma aktive form dabigatran. Den væsentligste metaboliske reaktion er en spaltning ved esterasekatalyseret hydrolyse af prodruget dabigatranetexilat til det aktive stof dabigatran. Den absolutte biotilgængelighed af dabigatran efter oral indtagelse af dabigatranetexilat var ca. 6,5 %.

Efter oral administration af dabigatranetexilat til raske frivillige er den farmakokinetiske profil for dabigatran i plasma karakteriseret ved en hurtig stigning i plasmakoncentrationen og C_{\max} opnås inden for 0,5-2,0 timer efter administration.

Absorption

Et absorptionsstudie påviste, at absorptionen af dabigatranetexilat 1-3 timer efter afsluttet operation, var relativt langsom sammenlignet med det, man så hos raske frivillige. Studiet viste tillige en jævn plasmakoncentrationstids-kurve uden store stigninger i den maksimale plasmakoncentration. C_{\max} blev opnået 6 timer efter administration i den postoperative fase pga. medvirkende faktorer såsom anæstesi, gastrointestinal parese og kirurgiske eftervirkninger, uafhængigt af den orale lægemiddelformulering. Et andet studie viste, at langsom og forsinket absorption normalt kun ses på operationsdagen. De efterfølgende dage er absorptionen af dabigatran hurtig med C_{\max} opnået 2 timer efter lægemiddeladministration.

Mad påvirker ikke biotilgængeligheden af dabigatranetexilat, men forsinker tiden til maksimal plasmakoncentration med 2 timer.

C_{\max} og AUC var dosisproportionale.

Den orale biotilgængelighed kan være øget med 75 % efter en enkelt dosis og med 37 % ved *steady state* efter gentagne doser, hvis pellets indtages uden hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-kapselskallen i forhold til indtagelse af en hel kapsel. For at undgå en utilsigtet øget biotilgængelighed af dabigatranetexilat bør HPMC-kapslerne derfor altid indtages uåbnede (se pkt. 4.2.).

Fordeling

Det er blevet observeret, at proteinbinding af dabigatran er lav (34-35 %) og koncentrationsuafhængig. Fordelingsvolumen var 60-70 l, hvilket overstiger mængden af den samlede kropsvæske og antyder en moderat vævsfordeling af dabigatran.

Biotransformation

Dabigatrans metabolisme og udskillelse blev undersøgt hos raske, mænd efter en enkelt intravenøs dosis radioaktivt mærket dabigatran. Efter en intravenøs dosis blev radioaktiviteten stammende fra dabigatran primært udskilt med urinen (85 %). Udskillelse gennem fæces udgjorde 6 % af den administrerede dosis. 168 timer efter administration lå genindvindingen af den samlede radioaktivitet på 88-94 % af den administrerede dosis.

Dabigatran konjugeres under dannelse af farmakologisk aktive acylglucuronider. Der findes fire positionelle isomerer, 1-O, 2-O, 3-O og 4-O-acylglucuronid, som hver tegner sig for mindre end 10 % af den samlede dabigatran i plasma. Kun med meget sensitive analytiske metoder kunne der identificeres spor af andre metabolitter. Dabigatran udskilles primært i uændret form med urinen med en hastighed på ca. 100 ml/min, svarende til den glomerulære filtrationshastighed.

Elimination

Plasmakoncentrationer for dabigatran viste et biekspontielt fald med en gennemsnitlig terminalhalveringstid på 11 timer hos raske ældre. Efter flere doser observeredes en terminal halveringstid på

ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges ved nedsat nyrefunktion, som vist i tabel 16.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I fase I-studier var eksponering (AUC) af dabigatran efter oral administration af dabigatranetexilat ca. 2,7 gange højere hos voksne frivillige med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 ml/min) end hos dem uden nedsat nyrefunktion.

Hos nogle få voksne frivillige med svært nedsat nyrefunktion (CrCL 10-30 ml/min) var eksponeringen (AUC) for dabigatran ca. 6 gange højere og halveringstiden ca. 2 gange længere end det, man så hos en population uden nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Tabel 16: Halveringstid for total dabigatran hos raske og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Glomerulær filtrationshastighed (CrCL) [ml/min]	gMean (gCV %; range) Halveringstid [h]
>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)

Derudover blev dabigatraneksponering (ved *trough* og *peak*) vurderet i et prospektivt, *open-label*, randomiseret, farmakokinetisk studie hos NVAF-patienter med svært nedsat nyrefunktion (defineret som kreatininclearance [CrCL] 15-30 ml/min), der fik dabigatranetexilat 75 mg to gange dagligt.

Dette behandlingsregime førte til en geometrisk gennemsnitlig *trough*-koncentration på 155 ng/ml (gCV 76,9 %), målt straks før administration af den næste dosis, og til en geometrisk gennemsnitlig *peak*-koncentration på 202 ng/ml (gCV 70,6 %), målt to timer efter administration af den sidste dosis.

Elimination af dabigatran ved hæmodialyse blev undersøgt hos 7 voksne patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) uden atrieflimren. Dialysen blev udført med en dialysatgennemstrømningshastighed på 700 ml/min, var af fire timers varighed og med en blodgennemstrømningshastighed på enten 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Dette resulterede i en reduktion af dabigatrankoncentrationerne på henholdsvis 50 % og 60 %. Mængden af aktivt stof, der fjernes ved dialyse, er proportional med blodgennemstrømningshastigheden op til en blodgennemstrømningshastighed på 300 ml/min. Dabigatrans antikoagulationsaktivitet aftog med faldende plasmakoncentration, og proceduren havde ingen indvirkning på de farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold.

Ældre patienter

Specifikke farmakokinetiske fase I-studier viste, at hos ældre er AUC 40-60 % større og C_{max} mere end 25 % højere end hos unge.

Alderens indflydelse på dabigatrans kinetik blev bekræftet i RE-LY-studiet med en cirka 31 % højere *trough*-koncentration for patienter ≥75 år og med omkring 22 % lavere *trough*-koncentration hos patienter <65 år sammenlignet med patienter mellem 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Man så ingen ændring i dabigatran-eksponering hos 12 voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) sammenlignet med 12 kontrolpersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

Vægt

For voksne patienter, der vejer >100 kg, var *trough*-koncentrationen 20 % lavere sammenlignet med voksne patienter på 50-100 kg. De fleste patienter (80,8 %) vejede \geq 50-100 kg, og for dem sås ingen klar forskel (se pkt. 4.2 og 4.4). For voksne patienter <50 kg er kun begrænsede data tilgængelige.

Køn

Hos kvinderne i det primære VTE-forebyggelsesstudie sås, at eksponeringen for aktivt stof var ca. 40-50 % højere – der anbefales ingen dosisjustering.

Etnisk oprindelse

Der er ikke observeret klinisk relevante etniske forskelle i dabigatrans kinetik eller dynamik mellem kaukasiske, afro-amerikanske, latin-amerikanske, japanske eller kinesiske patienter.

Pædiatrisk population

Oral administration af dabigatranetexilat i henhold til den protokoldefinerede doseringsalgoritme resulterede i eksponering inden for intervallet, der blev observeret hos voksne med DVT/LE. Baseret på den poolede analyse af farmakokinetiske data fra studierne DIVERSITY og 1160.108, var de observerede geometrisk gennemsnitlige *trough*-eksponeringer 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml og 99,1 ng/ml hos henholdsvis 0 til <2-årige, 2 til <12-årige og 12 til <18-årige pædiatriske VTE-patienter.

Farmakokinetiske interaktioner

In vitro-interaktionsstudier viste ingen hæmning eller induktion af de vigtigste isoenzymer af cytokrom P450. Dette er bekræftet i *in vivo*-studier med raske frivillige, som ikke viste interaktion mellem dabigatran og følgende aktive stoffer: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-gp-transporterinteraktion) og diclofenac (CYP2C9).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet.

De virkninger, der blev observeret i de udførte studier af toksicitet efter gentagne doser skyldtes dabigatrans kraftige farmakodynamiske effekt.

Der blev observeret en påvirkning af fertiliteten hos hundyr ved et fald i implantationer og en øgning i præimplantationstab ved 70 mg/kg (5 gange plasmaeksponeringen hos patienter). Hos rotter og kaniner sås et fald i fostervægt og levedygtighed samt en stigning i foster-variation ved doser, der var toksiske for moderdyret (5 til 10 gange plasmaeksponeringen hos patienterne). I det præ- og postnatale studie sås en stigning i fostermortalitet ved doser, der var toksiske for moderdyret (en dosis, der svarer til en plasmaeksponering 4 gange højere end observeret hos patienter).

I et toksicitetsstudie udført med unge Han Wistar-rotter, blev mortalitet forbundet med blødningstilfælde ved lignende eksponeringer, hvor blødning sås hos voksne dyr. Hos både voksne og unge rotter anses mortalitet at være forbundet med dabigatrans overdrevne farmakologiske aktivitet i forbindelse med anvendelsen af mekanisk kraft under dosering og håndtering. Data fra toksicitetsstudiet med unge dyr indikerede hverken en øget sensitivitet for toksicitet eller nogen som helst specifik toksicitet for unge dyr.

Der var ingen tegn på tumorigent potentiale i livslange toksilogiske studier med mus og rotter ved dabigatrandoser op til maks. 200 mg/kg.

Den aktive del af dabigatranetexilatmesilat, dabigatran, nedbrydes ikke i miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Vinsyre (E334)

Hypromellose (E464)

Talcum (E553b)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselskal

Titandioxid (E171)

Hypromellose (E464)

Sort trykssvarte

Shellac (E904)

Propylenglycol (E1520)

Sort jernoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

Beholder: Efter anbrud: 60 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

OPA/Alu/tørremiddel PE-PET/Alu/PE-blistre med 10, 30 og 60 hårde kapsler i en karton.

OPA/Alu/tørremiddel PE-PET/Alu/PE perforerede enkeltdosis-blistre med 10×1, 30×1 og 60×1 hårde kapsler i en karton.

Polypropylenbeholder med børnesikret låg indeholdende 60 hårde kapsler i en karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/001
EU/1/22/1665/002
EU/1/22/1665/003
EU/1/22/1665/004
EU/1/22/1665/005
EU/1/22/1665/006
EU/1/22/1665/025

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. maj 2023.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <https://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 110 mg, hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder dabigatranetexilatmesilat svarende til 110 mg dabigatranetexilat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Størrelse "1" (ca. 19 × 7 mm) kapsel med hvid, uigennemsigtig hætte påtrykt "MD" og hvid uigennemsigtig underdel påtrykt "110" med sort blæk. Kapslen indeholder en blanding af hvide til lysegule farvede pellets og lysegult granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Primær forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter efter elektiv total hofte- eller knæalloplastik.

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAf) og med en eller flere risikofaktorer, såsom tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), alder ≥ 75 år, hjertesvigt (NYHA-klasse ≥ 2), diabetes mellitus eller hypertension.

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne.

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter fra det tidspunkt, hvor barnet er i stand til at synke blød mad, til under 18 år.

For aldersrelevante doseringsformer, se pkt. 4.2.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dabigatran etexilate Accord hårde kapsler kan anvendes til voksne og pædiatriske patienter i alderen 8 år eller ældre, som kan synke kapslerne hele. Andre farmaceutiske formuleringer kan være mere passende til administration til denne population, såsom overtrukket granulat, der kan anvendes til børn under 12 år, så snart barnet kan synke blød mad.

Når der skiftes mellem formuleringerne, er det muligt, at den ordinerede dosis skal ændres. Dosen, der er angivet i den relevante formuleringens doseringstabel, skal ordineres baseret på barnets vægt og alder.

Primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi

De anbefalede doser af dabigatranetexilat og behandlingsvarigheden for primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi er vist i tabel 1.

Tabel 1: Dosisanbefalinger og behandlingsvarighed for primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi

	Påbegyndelse af behandlingen på operationsdagen 1-4 timer efter operationen er udført	Vedligeholdelsesdosis, der starter den første dag efter operationen	Varighed af vedligeholdelsesdosis
Patienter efter elektiv knæalloplastik	enkelt kapsel med 110 mg dabigatranetexilat	220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt i form af 2 kapsler a 110 mg	10 dage
Patienter efter elektiv hoftealloplastik			28-35 dage
<u>Anbefalet dosisreduktion</u>			
Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL) 30-50 ml/min)	enkelt kapsel med 75 mg dabigatranetexilat	150 mg dabigatranetexilat én gang dagligt i form af 2 kapsler a 75 mg	10 dage (knæalloplastik) eller 28-35 dage (hoftealloplastik)
Patienter i samtidig behandling med verapamil*, amiodaron, kinidin			
Patienter på 75 år eller derover			

*For patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som samtidig behandles med verapamil, se Særlige populationer

Ved begge typer operationer skal behandlingens start udsættes, hvis hæmostase ikke er sikret. Hvis behandlingen ikke påbegyndes på operationsdagen, skal dosis fra første behandlingsdag påbegyndes med 2 kapsler én gang dagligt.

Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling med dabigatranetexilat

Alle patienter og især ældre (>75 år), da nedsat nyrefunktion kan forekomme hyppigt i denne aldersgruppe:

- Før påbegyndelse af behandling med dabigatranetexilat bør nyrefunktionen vurderes ved beregning af kreatininclearance (CrCL) for at ekskludere patienter med svært nedsat nyrefunktion (dvs. CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Under behandlingen bør nyrefunktionen også vurderes, hvis der er mistanke om fald i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller i tilfælde af samtidig behandling med visse lægemidler).

Metoden, der skal anvendes til at estimere nyrefunktionen (CrCL i ml/min), er Cockcroft-Gault-metoden.

Glemte dosis

Det anbefales at fortsætte med de resterende daglige doser dabigatranetexilat på samme tidspunkt næste dag. Der må ikke tages dobbeltdosis som erstatning for glemte, enkelte doser.

Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat må ikke seponeres uden medicinsk rådgivning. Patienterne skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis de udvikler gastrointestinale symptomer, såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

Behandlingsskift

Fra behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulant:

Det anbefales, at man venter 24 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatranetexilat til en parenteral antikoagulant (se pkt. 4.5).

Fra parenteral antikoagulant til dabigatranetexilat:

Den parenterale antikoagulant bør seponeres, og dabigatranetexilat bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste dosis af den anden behandling, eller samtidig med seponering ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Behandling med dabigatranetexilat er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Der anbefales en dosisreduktion hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min) (se tabel 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

Samtidig behandling med dabigatranetexilat og svage til moderate P-glykoprotein (P-gp)-inhibitorer, dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil

Dosis af Dabigatran etexilate Accord skal reduceres som indikeret i tabel 1 (se også pkt. 4.4 og 4.5). I sådanne tilfælde skal dabigatranetexilat og disse lægemidler tages samtidigt.

Dosisreduktion af dabigatranetexilat til 75 mg dagligt bør overvejes til patienter med moderat nedsat nyrefunktion, som samtidig behandles med verapamil (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ældre

Der anbefales en dosisreduktion til ældre patienter >75 år (se tabel 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 5.1).

Vægt

Der er meget begrænset klinisk erfaring mht. behandling med den anbefalede dosering hos patienter med en vægt på mindre end 50 kg eller mere end 110 kg. I henhold til de tilgængelige kliniske og kinetiske data er det ikke nødvendigt med en dosisjustering (se pkt. 5.2), men tæt klinisk overvågning anbefales (se pkt. 4.4).

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende dabigatranetexilat hos den pædiatriske population til indikationen primær forebyggelse af VTE efter elektiv hofte- eller knæalloplastik.

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF - stroke prevention in atrial fibrillation)

Behandling af DVT og LE samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

De anbefalede doser af dabigatranetexilat for indikationerne SPAF, DVT og LE vises i tabel 2.

Tabel 2: Dosisanbefalinger for SPAF, DVT og LE

	<u>Dosisanbefaling</u>
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF - <i>stroke prevention in atrial fibrillation</i>)	300 mg dabigatranetexilat som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt
Behandling af DVT og LE samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	300 mg dabigatranetexilat som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt efter forudgående parenteral antikoagulansbehandling i mindst 5 dage
<u>Anbefalet dosisreduktion</u>	
Patienter i alderen ≥80 år	Daglig dosis på 220 mg dabigatranetexilat som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt
Patienter, som samtidigt får verapamil	
<u>Dosisreduktion til overvejelse</u>	
Patienter fra 75-80 år	Daglig dosis på 300 mg eller 220 mg dabigatranetexilat skal vælges baseret på en individuel vurdering af den tromboemboliske risiko og blødningsrisikoen
Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min)	
Patienter med gastritis, øsofagitis or gastroøsofageal reflux	
Andre patienter med en øget blødningsrisiko	

Den anbefalede dosering af dabigatranetexilat 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt til DVT/LE er ikke undersøgt i kliniske studier, men baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser. Se nedenfor samt pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2.

Ved intolerans for dabigatranetexilat, bør patienterne instrueres i straks at kontakte deres behandlende læge for at blive omstillet til alternative behandlingsmuligheder for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli i forbindelse med atrieflimren eller for DVT/LE.

Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling med dabigatranetexilat

Alle patienter og især ældre (>75 år), da nedsat nyrefunktion kan forekomme hyppigt i denne aldersgruppe: Før påbegyndelse af behandling med dabigatranetexilat bør nyrefunktionen vurderes ved beregning af kreatininclearance (CrCL) for at ekskludere patienter med svært nedsat nyrefunktion (dvs. CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Under behandlingen bør nyrefunktionen også vurderes, hvis der er mistanke om fald i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller i tilfælde af samtidig behandling med visse lægemidler).

Yderligere krav hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion og hos patienter over 75 år:

Under behandling med dabigatranetexilat bør nyrefunktionen vurderes mindst en gang årligt eller oftere, hvis der opstår kliniske situationer med mistanke om, at der kan indtræde et fald eller en forringelse i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller ved samtidig behandling med visse lægemidler).

Metoden, der skal anvendes til at estimere nyrefunktionen (CrCL i ml/min), er Cockcroft-Gault-metoden.

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden af dabigatranetexilat for indikationerne SPAF, DVT og LE vises i tabel 3.

Tabel 3: Behandlingsvarighed for SPAF og DVT/LE

Indikation	Behandlingsvarighed
SPAF	Behandlingen skal fortsættes på lang sigt.
DVT/LE	Behandlingsvarigheden skal individualiseres efter nøje vurdering af behandlingsfordele i forhold til risikoen for blødninger (se pkt. 4.4). Ved korte behandlingsforløb (mindst 3 måneder) baseres det på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig operation, traume, immobilisering) og ved længerevarende behandlingsforløb mod permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Glemte dosis

En glemt dosis dabigatranetexilat kan tages op til 6 timer før næste planlagte doseringstidspunkt. Fra 6 timer før næste planlagte dosis skal den glemte dosis ikke tages.

Der må ikke tages dobbeltdosis som erstatning for glemte, enkelte doser.

Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat må ikke seponeres uden medicinsk rådgivning. Patienterne skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis de udvikler gastrointestinale symptomer, såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

Behandlingsskift

Fra behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulans:

Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatranetexilat til en parenteral antikoagulans (se pkt. 4.5).

Fra parenteral antikoagulans til dabigatranetexilat:

Den parenterale antikoagulans bør seponeres, og dabigatranetexilat bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste dosis af den anden behandling, eller samtidig med seponering ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra dabigatranetexilat til vitamin-K-antagonist (VKA):

Starttidspunkt for VKA bør justeres baseret på CrCL:

- CrCL ≥ 50 ml/min, VKA bør startes 3 dage før ophør med dabigatranetexilat
- CrCL ≥ 30 -<50 ml/min, VKA bør startes 2 dage før ophør med dabigatranetexilat

Måling af den internationale normaliserende ratio (INR) vil bedre afspejle VKAs effekt mindst 2 dage efter, dabigatranetexilat er blevet seponeret, idet dabigatranetexilat kan påvirke INR. Indtil da bør INR-værdier tolkes med forsigtighed.

Fra vitamin-K-antagonist (VKA) til dabigatranetexilat:

Behandling med VKA stoppes. Dabigatranetexilat-behandling startes når INR er $<2,0$.

Kardiovertering (SPAF)

Patienter kan forblive på dabigatranetexilat i forbindelse med kardiovertering.

Kateterablation for atrieflimren (SPAF)

Der foreligger ingen data for behandling med dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt.

Perkutan koronar intervention (PCI) med stenting (SPAF)

Patienter med non-valvulær atrieflimren, der gennemgår PCI med stenting, kan behandles med dabigatranetexilat i kombination med trombocythæmmende midler, efter der er opnået hæmostase (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

Ældre

For dosismodifikationer hos denne population, se tabel 2 ovenfor.

Patienter med risiko for blødning

Patienter med øget blødningsrisiko (se pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2) bør klinisk nøje overvåges (for tegn på blødning eller anæmi). Dosisjustering bør besluttes efter vurdering af de potentielle fordele og risici for den enkelte patient (se tabel 2 ovenfor). En koagulationstest (se pkt. 4.4) kan hjælpe til at identificere patienter med øget blødningsrisiko som følge af for høj dabigatraneksponering. Når for høj dabigatraneksponering er identificeret hos patienter med høj risiko for blødning, anbefales en reduceret dosis på 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt. Ved klinisk relevant blødning, skal behandlingen afbrydes.

For patienter med gastritis, øsofagitis, eller gastroøsofageal reflux kan en dosisreduktion overvejes, grundet forhøjet risiko for alvorlig gastrointestinal blødning (se tabel 2 ovenfor og pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Behandling med dabigatranetexilat er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCL 50-≤80 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min) er den anbefalede dosis af dabigatranetexilat også 300 mg som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt. Til patienter med høj blødningsrisiko bør dosisreduktion af dabigatranetexilat til 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2) overvejes. Tæt klinisk overvågning anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Samtidig behandling med dabigatranetexilat og svage til moderate P-glykoprotein (P-gp)-inhibitorer, dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil

Ingen dosisreduktion er nødvendig ved samtidig behandling med amiodaron eller kinidin (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Der anbefales en dosisreduktion til patienter, der samtidig får verapamil (se tabel 2 ovenfor og pkt. 4.4 og 4.5). I denne situation bør dabigatranetexilat og verapamil tages på samme tid.

Vægt

Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 5.2), men for patienter med en kropsvægt <50 kg anbefales tæt klinisk overvågning (se pkt. 4.4).

Køn

Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende dabigatranetexilat hos den pædiatriske population til indikationen forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli ved NVAf.

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter

Behandlingen af VTE hos pædiatriske patienter skal påbegyndes efter forudgående parenteral antikoagulationsbehandling i mindst 5 dage. Til forebyggelse af recidiverende VTE skal behandlingen påbegyndes efter tidligere behandling.

Dabigatranetexilat kapsler skal tages to gange dagligt, én dosis om morgenen og én dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Intervallet mellem doseringer skal være så tæt på 12 timer som muligt.

Den anbefalede dosis af dabigatranetexilat kapsler er baseret på patientens vægt og alder som vist i tabel 4. Dosen skal justeres i henhold til vægt og alder efterhånden som behandlingen skrider frem.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for vægt- og alderskombinationer, der ikke er anført i doseringstabellen.

Tabel 4: Enkeltdosis og samlet daglig dosis dabigatranetexilat i milligram (mg) efter patientens vægt i kilo (kg) og alder i år

<u>Vægt-/alderskombinationer</u>		<u>Enkeltdosis</u>	<u>Samlet daglig dosis</u>
<u>Vægt i kg</u>	<u>Alder i år</u>	<u>i mg</u>	<u>i mg</u>
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, der kræver kombinationer af flere end én kapsel:

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

Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling

Før påbegyndelse af behandlingen bør den estimerede glomerulære filtrationshastighed (eGFR) estimeres vha. Schwartz' formel (metode anvendt til vurdering af kreatinin, som skal kontrolleres af det lokale laboratorium).

Behandling med dabigatranetexilat er kontraindiceret hos pædiatriske patienter med eGFR <50 ml/min/1,73_m² (se pkt. 4.3).

Patienter med eGFR >50 ml/min/1,73_m² bør behandles med dosen i henhold til tabel 4.

Under behandlingen bør nyrefunktionen vurderes i visse kliniske situationer, hvis der er formodning om, at der kunne indtræde et fald eller en forringelse i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller ved samtidig behandling med visse lægemidler, osv.).

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden skal individualiseres baseret på benefit/risk-vurderingen (se pkt. 4.4).

Glemt dosis

En glemt dosis dabigatranetexilat kan tages op til 6 timer før næste planlagte doseringstidspunkt. Fra 6 timer før næste planlagte dosis skal den glemte dosis ikke tages.

Der må aldrig tages en dobbeltdosis som erstatning for glemte, enkelte doser.

Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat må ikke seponeres uden medicinsk rådgivning. Patienterne eller deres omsorgspersoner skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis patienten udvikler gastrointestinale symptomer, såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

Behandlingsskift

Fra behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulans:

Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatranetexilat til en parenteral antikoagulans (se pkt. 4.5).

Fra parenteral antikoagulans til dabigatranetexilat:

Den parenterale antikoagulans bør seponeres, og dabigatranetexilat bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste dosis af den anden behandling, eller samtidig med seponering ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra dabigatranetexilat til vitamin-K-antagonist (VKA):

Patienter skal startes på VKA 3 dage før seponering af dabigatranetexilat.

Da dabigatranetexilat kan påvirke den internationale normaliserende ratio (INR), vil INR først efter mindst 2 dage efter seponering af dabigatranetexilat bedre afspejle VKAs effekt. Indtil da bør INR-værdier tolkes med forsigtighed.

VKA til dabigatranetexilat:

Behandling med VKA bør stoppes. Dabigatranetexilat kan administreres når INR er $<2,0$.

Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse.

Kapslerne kan tages sammen med eller uden mad. Kapsleme skal synkes hele med et glas vand for at lette passagen til mavesækken.

Patienterne bør informeres om, at kapslerne ikke må åbnes, da dette kan øge risikoen for blødning (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) hos voksne patienter
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ hos pædiatriske patienter
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand, der betragtes som en betydende risikofaktor for en alvorlig blødning. Dette kan inkludere aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmærsskade, nylig hjerne-, rygmærss- eller øjenoperation, nylig intrakraniell blødning, øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse malformationer, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter
- Samtidig behandling med en anden antikoagulans, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoxaparin, dalteparin osv.), heparinderivater (fondaparinux osv.), oral antikoagulans (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.) undtagen under specifikke omstændigheder. Disse er ved skift af antikoagulansbehandling (se pkt. 4.2), når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt venekateter eller arteriekateter, eller når UFH gives under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.5)
- Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med de følgende potente P-gp-inhibitorer: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron eller fastdosiskombinationen glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)

- Kunstige hjerteklapper, der kræver behandling med antikoagulans (se pkt. 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for blødning

Dabigatranetexilat bør anvendes med forsigtighed ved tilstande med en øget risiko for blødning eller ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen ved at hæmme trombocyttaggregationen. Blødning kan forekomme uden specifikt fokus under behandling. Et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk bør føre til udredning for en evt. blødningskilde.

For voksne patienter med livstruende eller ukontrolleret blødning, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke dabigatrans antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot idarucizumab tilgængelig. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran. Hos voksne patienter er frisk fuldblod eller frisk frossen plasma, koagulationsfaktor-koncentrater (aktiveret eller ikke-aktiveret), rekombinant-faktor VIIa eller trombocyt-koncentrater andre muligheder (se også pkt. 4.9).

I kliniske studier var dabigatranetexilat forbundet med en højere frekvens af alvorlig gastrointestinal blødning. En øget risiko blev observeret hos ældre (≥ 75 år) for dosisprogrammet med 150 mg to gange dagligt. Yderligere risikofaktorer (se også tabel 5) omfatter samtidig medicinering med trombocyttaggregationshæmmere, såsom clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), samt tilstedeværelsen af øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal reflux.

Risikofaktorer

I tabel 5 er anført faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

Tabel 5: Faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

	Risikofaktor
Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 år
Faktorer, der øger dabigatran-plasmaniveauet	<u>Betydende:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Moderat nedsat nyrefunktion hos voksne patienter (30-50 ml/min CrCL) • Potente P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.3 og 4.5) • Samtidig administration af svage til moderate P-gp-inhibitorer (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og ticagrelor, se pkt. 4.5) <u>Mindre betydende:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lav legemsvægt (<50 kg) hos voksne patienter
Farmakodynamiske interaktioner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA og andre trombocyttaggregationshæmmere, såsom clopidogrel • NSAID • SSRI eller SNRI • Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen
Sygdomme / procedurer med særlig blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser

	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekter • Nylig biopsi, større traume • Bakteriel endokarditis • Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks
--	---

Data for voksne patienter <50 kg er begrænsede (se pkt. 5.2).

Samtidig anvendelse af dabigatranetexilat med P-gp-hæmmere er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter, men kan øge risikoen for blødning (se pkt. 4.5).

Forsigtighedsregler og behandling af blødningsrisiko

For behandling af blødningskomplikationer, se også pkt. 4.9.

Benefit-risk-vurdering

Forekomst af læsioner, tilstande, procedurer og/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID, antitrombotiske midler, SSRI og SNRI, se pkt. 4.5), der i signifikant grad øger risikoen for en alvorlig blødning, kræver en omhyggelig afvejning af fordele og risici. Dabigatranetexilat bør kun gives, hvis fordelene opvejer risikoen for blødning.

Der er begrænsede kliniske data tilgængelige for pædiatriske patienter med risikofaktorer, herunder patienter med aktiv meningitis, encefalitis og intrakraniell absces (se pkt. 5.1). Dabigatranetexilat bør kun gives til disse patienter, hvis de forventede fordele opvejer risikoen for blødning.

Tæt klinisk overvågning

Nøje observation af tegn på blødning eller anæmi anbefales i hele behandlingsperioden, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel 5 ovenfor). Der skal udvises særlig forsigtighed, når dabigatranetexilat administreres sammen med verapamil, amiodaron, kinidin eller clarithromycin (P-gp-inhibitorer), og især, hvis der forekommer blødning, specielt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5).

Nøje observation af tegn på blødning anbefales hos patienter, der samtidigt behandles med NSAID (se pkt. 4.5).

Seponering af dabigatranetexilat

Patienter, som udvikler akut nyresvigt, skal stoppe behandlingen med dabigatranetexilat (se også pkt. 4.3).

I tilfælde af alvorlig blødning skal behandlingen seponeres, og årsagen til blødningen undersøges.

Anvendelsen af den specifikke antidot (idarucizumab) kan overvejes til voksne patienter. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

Brug af protonpumpehæmmere

Administrationen af en protonpumpehæmmer (PPI) kan overvejes, for at forhindre gastrointestinal blødning. Ved behandling af pædiatriske patienter skal anbefalingerne i produktinformationen for protonpumpehæmmere følges.

Koagulationsparametre i laboratoriet

Selvom der ikke generelt er behov for rutinemæssig monitorering af antikoagulation med dette lægemiddel, kan måling af dabigatran-relateret antikoagulation være en hjælp til at detektere for høj eksponering for dabigatran ved tilstedeværelse af yderligere risikofaktorer.

Fortyndet trombintid (dTT), ecarin-koagulationstid (ECT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) kan give nyttig information, men resultaterne skal tolkes med forsigtighed, på grund af variabilitet fra test til test (se pkt. 5.1).

Den internationale normaliserede ratio (INR) er upålidelig hos patienter i behandling med dabigatranetexilat, og der er rapporteret falsk positive INR-stigninger. Derfor bør der ikke foretages INR-måling.

I tabel 6 er anført koagulationstest-grænseværdier ved *trough* (dal-værdi) for voksne patienter, der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko. De respektive grænseværdier for pædiatriske patienter kendes ikke (se pkt. 5.1).

Tabel 6: Koagulationstest-grænseværdier ved *trough* (dal-værdi) for voksne patienter, der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko.

Test (<i>trough</i> -værdi)	Indikation	
	Primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi	SPAF og DVT/LE
dTT [ng/ml]	>67	>200
ECT [x gange øvre normalgrænse]	Ingen data	>3
aPTT [x gange øvre normalgrænse]	>1,3	>2
INR	Bør ikke udføres	Bør ikke udføres

Behandling af akut iskæmisk apopleksi med fibrinolytika

Det kan overvejes at anvende fibrinolytika ved behandling af akut apopleksi, hvis patientens dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger den øvre værdi af det lokalt definerede normalområde (ULN).

Kirurgi og indgreb

Patienter på dabigatranetexilat, der skal opereres eller undergå invasive procedurer, har en øget risiko for blødning. Derfor kan kirurgisk intervention kræve en midlertidig seponering af dabigatranetexilat.

Patienter kan forblive på dabigatranetexilat i forbindelse med kardiovertering. Der foreligger ingen data for behandling med dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt hos patienter, der gennemgår kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.2).

Der bør udvises forsigtighed, når behandlingen midlertidigt afbrydes pga. interventioner, og graden af antikoagulation bør overvåges. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan udskillelsen af dabigatran være forlænget (se pkt. 5.2). Dette bør tages i betragtning forud for alle procedurer. I sådanne tilfælde kan en koagulerings-test (se pkt. 4.4 og 5.1) hjælpe med at afgøre, om hæmostasen stadig er nedsat.

Akutte operationer eller akutte procedurer

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Når det er nødvendigt hurtigt at modvirke den antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab) mod dabigatran tilgængelig for voksne patienter. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

Når dabigatrans virkning reverteres, udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom. Behandling med dabigatranetexilat kan genoptages 24 timer efter administration af idarucizumab, hvis patienten er klinisk stabil, og der er opnået tilstrækkelig hæmostase.

Subakutte operationer/indgreb

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Hvis muligt, bør operation/indgreb udsættes i mindst 12 timer efter sidste dosis. Hvis operation ikke kan udsættes, kan der være en øget risiko for blødning.

Blødningsrisikoen skal opvejes mod behovet for akut intervention.

Elektiv kirurgi

Hvis muligt, bør dabigatranetexilat seponeres mindst 24 timer før invasive/kirurgiske procedurer. Det bør overvejes at seponere dabigatranetexilat 2-4 dage før operation hos patienter med øget risiko for blødning eller ved større operationer, hvor komplet hæmostase kan være påkrævet.

Tabel 7 opsummerer seponeringsreglerne før invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter.

Tabel 7: Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter

Nyrefunktion (CrCL i ml/min)	Estimeret halveringstid (timer)	Dabigatranetexilat skal stoppes før elektiv kirurgi	
		Høj blødningsrisiko eller større kirurgisk indgreb	Standardrisiko
≥80	~13	2 dage før	24 timer før
≥50-<80	~15	2-3 dage før	1-2 dage før
≥30-<50	~18	4 dage før	2-3 dage før (>48 timer)

Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for pædiatriske patienter er opsummeret i tabel 8.

Tabel 8: Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for pædiatriske patienter

Nyrefunktion (eGFR i ml/min/1,73 m ²)	Stop dabigatran før elektiv kirurgi
>80	24 timer før
50-80	2 dage før
<50	Disse patienter er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.3).

Spinal anæstesi/epidural anæstesi/lumbalpunktur

Procedurer, som f.eks. spinal anæstesi, kan kræve en komplet hæmostatisk funktion.

Der kan være en øget risiko for spinalt eller epiduralt hæmatom i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktur og ved langvarig brug af epidural katetre. Efter fjernelse af et kateter skal der gå mindst 2 timer før administration af den første dosis dabigatranetexilat. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinalt eller epiduralt hæmatom.

Post-operativ fase

Behandling med dabigatranetexilat bør genoptages/startes så hurtigt som muligt efter den invasive procedure eller det kirurgiske indgreb, forudsat at den kliniske situation tillader det, og tilstrækkelig hæmostase er blevet etableret.

Patienter med risiko for blødning eller patienter med risiko for overeksponering, især patienter med nedsat nyrefunktion (se også tabel 5), bør behandles med forsigtighed (se pkt. 4.4 og 5.1).

Patienter med høj risiko for død i forbindelse med operation, og hvor intrinsiske risikofaktorer for udvikling af tromboemboli er til stede

Der er begrænsede data for dabigatranetexilat virkning og sikkerhed i disse patienter, og der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling.

Hoftefraktur-kirurgi

Der findes ingen data vedrørende brugen af dabigatranetexilat til patienter, der har gennemgået operation for hoftefraktur. Behandling med dabigatranetexilat frarådes derfor.

Nedsat leverfunktion

Patienter med forhøjede levertal >2 gange øvre normalgrænse (ULN), var udelukket fra de primære studier. Der er således ingen tilgængelige erfaringer med behandling til denne subpopulation af patienter, hvorfor dabigatranetexilat ikke kan anbefales til denne population. Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at have indvirkning på overlevelsen, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Interaktion med P-gp-induktorer

Plasmakoncentrationen af dabigatran forventes at falde ved samtidig administration med P-gp-induktorer, og bør derfor undgås (se pkt. 4.5 og 5.2).

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK), herunder dabigatranetexilat, anbefales ikke til patienter med tidligere trombose, som er diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom. Navnlig for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulans, anticardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer), kan behandling med DOAK være forbundet med øget forekomst af recidiverende trombotiske hændelser i forhold til behandling med vitamin-K-antagonister.

Myokardieinfarkt (MI)

I fase III-studiet RE-LY (SPAF, se pkt. 5.1) var risikoen for MI overordnet 0,82; 0,81 og 0,64 % pr. år for henholdsvis dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt, dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt og warfarin, en stigning i relativ risiko for dabigatran på 29 % og 27 % i forhold til warfarin. Uanset behandling blev den højeste absolutte risiko for myokardieinfarkt set i de følgende undergrupper og med en sammenlignelig relativ risiko: Patienter med tidligere myokardieinfarkt, patienter ≥ 65 år med enten diabetes eller koronararteriesygdom, patienter med venstre ventrikel uddrivningsfraktion < 40 % og patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter i samtidig behandling med ASA plus clopidogrel eller clopidogrel alene blev desuden set en højere risiko for myokardieinfarkt.

I de 3 aktivt-kontrollerede DVT/LE fase III-studier blev der rapporteret en højere frekvens af MI hos patienter, der fik dabigatranetexilat, end hos dem, der fik warfarin; i de to korterevarende studier RE-COVER and RE-COVER II henholdsvis 0,4 % vs. 0,2 % og i det længerevarende RE-MEDY-studie 0,8 % vs. 0,1 %. Stigningen var statistisk signifikant i sidstnævnte studie ($p = 0,022$).

I RE-SONATE-studiet, som sammenlignede dabigatranetexilat med placebo, var frekvensen af MI 0,1 % for patienter i dabigatranetexilat-armen og 0,2 % for patienter i placebo-armen.

Patienter med aktiv kræft (DVT/LE, pædiatrisk VTE)

Virkning og sikkerhed er ikke klarlagt for DVT/LE-patienter med aktiv kræft. Der er begrænsede data for virkning og sikkerhed for pædiatriske patienter med aktiv kræft.

Pædiatrisk population

For nogle meget specifikke pædiatriske patienter, f.eks. patienter med sygdom i tyndtarmen, hvor absorptionen kan være påvirket, skal det overvejes at anvende et antikoagulerende middel, der administreres parenteralt.

Oplysninger om hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Transporter-interaktioner

Dabigatranetexilat er et substrat for efflukstransporteren P-gp. Samtidig administration af P-gp-inhibitorer (se tabel 9) forventes at resultere i en øget dabigatran plasmakoncentration.

Hvis ikke andet er udtrykkeligt beskrevet, er tæt klinisk overvågning (nøje observation for tegn på blødning eller anæmi) nødvendig, når dabigatran gives samtidig med stærke P-gp-inhibitorer. Dosisreduktioner kan være nødvendige i kombination med nogle P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tabel 9: Transporter-interaktioner

<u>P-gp-inhibitorer</u>	
<i>Samtidig anvendelse kontraindiceret (se pkt. 4.3)</i>	
Ketoconazol	Efter en enkelt oral ketoconazoldosis på 400 mg steg $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} for dabigatran med henholdsvis 2,38 og 2,35 gange, og efter gentagne orale doser på 400 mg ketoconazol dagligt med henholdsvis 2,53 og 2,49 gange.
Dronedaron	Ved samtidig behandling med dabigatranetexilat og dronedaron steg $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} for dabigatran henholdsvis ca. 2,4 og 2,3 gange efter gentagen dosering med 400 mg dronedaron to gange dagligt, og ca. 2,1 og 1,9 gange efter en enkelt dosis på 400 mg.
Itraconazol, ciclosporin	Baseret på <i>in vitro</i> -resultater kan der forventes en virkning, som svarer til ketoconazols.
Glecaprevir / pibrentasvir	Samtidig anvendelse af dabigatranetexilat og fastdosiskombinationen af P-gp-hæmmerne glecaprevir/pibrentasvir har vist sig at øge eksponeringen af dabigatran, og kan øge blødningsrisikoen.
<i>Samtidig anvendelse frarådes</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> viser tacrolimus en hæmmende effekt på P-gp, som svarer til effekten af itraconazol og ciclosporin. Samtidig behandling med dabigatranetexilat og tacrolimus er ikke undersøgt klinisk. Dog antyder begrænsede kliniske data med et andet P-gp-substrat (everolimus), at tacrolimus hæmmer P-gp i mindre grad end potente P-gp-inhibitorer.
<i>Forsigtighedsregler ved samtidig anvendelse (se pkt. 4.2 og 4.4)</i>	

Verapamil	<p>C_{\max} og AUC af dabigatran øgedes ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat (150 mg) og oral verapamil, men omfanget af denne ændring afhænger af administrationstidspunktet og verapamil formuleringen (se pkt. 4.2 og 4.4).</p> <p>Den største stigning i dabigatraneksponering sås ved første dosis af en verapamilformulering med umiddelbar frigivelse af det aktive stof, givet en time før dabigatranetexilat-indtagelse (stigning i C_{\max} med omkring 2,8 gange og i AUC med omkring 2,5 gange). Effekten blev progressivt mindsket ved administration af en verapamilformulering med forlænget frigivelse (stigning i C_{\max} med omkring 1,9 gange og i AUC med omkring 1,7 gange) eller administration af flere doser verapamil (stigning i C_{\max} med omkring 1,6 gange og i AUC med omkring 1,5 gange).</p> <p>Ved indtagelse af verapamil 2 timer efter indtagelse af dabigatranetexilat, blev der ikke observeret nogen betydningsfuld interaktion (stigning i C_{\max} med omkring 1,1 gang og i AUC med omkring 1,2 gange). Dette kan forklares ved, at absorptionen af dabigatran sker inden for 2 timer.</p>
Amiodaron	Ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat og 600 mg amiodaron som enkeltdosis, forblev absorptionsgraden og absorptionshastigheden af amiodaron og dets aktive metabolit DEA praktisk taget uændret. AUC og C_{\max} for dabigatran var øget med hhv. ca. 1,6 gange og 1,5 gange. I lyset af den lange halveringstid for amiodaron kan en interaktion forekomme i flere uger efter ophør med amiodaron (se pkt. 4.2 og 4.4).
Kinidin	Dabigatranetexilat blev givet 2 gange dagligt i 3 konsekutive dage, på dag 3 enten alene eller samtidig med kinidin, som blev doseret med 200 mg hver anden time op til i alt 1.000 mg. Ved samtidig administration steg $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{\max,ss}$ for dabigatran i gennemsnit med henholdsvis 1,53 gange og 1,56 gange (se pkt. 4.2 og 4.4).
Clarithromycin	Hos raske frivillige, blev der observeret en stigning i AUC med omkring 1,19 gange og i C_{\max} med omkring 1,15 gange, når clarithromycin (500 mg 2 gange dagligt) blev givet sammen med dabigatranetexilat.
Ticagrelor	<p>Administration af en enkelt dosis af 75 mg dabigatranetexilat og en initialdosis af ticagrelor på 180 mg førte til en stigning i AUC og C_{\max} for dabigatran på hhv. 1,73 og 1,95 gange. Efter multiple doser af 90 mg ticagrelor 2 gange dagligt blev eksponeringen for dabigatran øget 1,56 og 1,46 gange for hhv. C_{\max} og AUC.</p> <p>Ved samtidig administration af en initialdosis på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatranetexilat (i <i>steady state</i>) steg $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{\max,ss}$ for dabigatran henholdsvis 1,49 gange og 1,65 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Når en initialdosis på 180 mg ticagrelor blev givet 2 timer efter 110 mg dabigatranetexilat (i <i>steady state</i>), blev forøgelsen af dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$ og $-C_{\max,ss}$ reduceret henholdsvis 1,27 gange og 1,23 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Denne forskudte indtagelse anbefales ved opstart af ticagrelor med en initialdosis på 180 mg.</p> <p>Ved samtidig behandling med 90 mg ticagrelor to gange dagligt (vedligeholdelsesdosis) og 110 mg dabigatranetexilat steg den justerede dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$ og $-C_{\max,ss}$ henholdsvis 1,26 gange og 1,29 gange sammenlignet med dabigatranetexilat givet alene.</p>
Posaconazol	Også posaconazol hæmmer i nogen grad P-gp, men det er ikke undersøgt klinisk. Ved samtidig administration af dabigatranetexilat og posaconazol bør der udvises forsigtighed.
<u>P-gp-induktorer</u>	

<i>Samtidig anvendelse bør undgås.</i>	
F.eks. rifampicin, perikon (Hypericum perforatum), carbamazepin eller phenytoin)	Samtidig indtagelse forventes at resultere i nedsatte dabigatran-koncentrationer. Ved præmedicinering med induktoren rifampicin i en dosis på 600 mg én gang dagligt i 7 dage sås et fald i total peak og i total eksponering af dabigatran på henholdsvis 65,5 % og 67 %. Efter seponering af rifampicin aftog induktoreffekten resulterende i en dabigatraneksponering tæt på referenceværdien på 7. dagen. Efter yderligere 7 dage sås ingen øget biotilgængelighed.
<u>Proteaseinhibitorer, såsom ritonavir</u>	
<i>Samtidig anvendelse frarådes</i>	
F.eks. ritonavir og dets kombinationer med andre proteaseinhibitorer	Disse påvirker P-gp (enten som inhibitor eller som induktor). De er ikke blevet undersøgt, og samtidig behandling med dabigatranetexilat kan derfor ikke anbefales.
<u>P-gp-substrat</u>	
Digoxin	I et studie med 24 raske personer, hvor dabigatranetexilat blev givet samtidigt med digoxin, så man ingen ændringer i eksponeringen af digoxin og ingen klinisk relevante ændringer i eksponeringen af dabigatran.

Antikoagulantia og trombocytfunktionshæmmere

Der er ingen eller kun begrænset erfaring med følgende behandlinger, hvor en øget risiko for blødning eventuelt kan forekomme, hvis de gives samtidig med dabigatranetexilat: Antikoagulantia, såsom ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (LMWH) og heparinderivater (fondaparinux, desirudin), trombolytika og vitamin-K-antagonister, rivaroxaban eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.3) og trombocytfunktionshæmmere såsom GPIIb/IIIa-receptor-antagonister, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor, dextran og sulfapyrazon (se pkt. 4.4).

Fra data indsamlet i fase III-studiet RE-LY (se pkt. 5.1) blev det observeret, at administration sammen med andre orale eller parenterale antikoagulantia øger hyppigheden af alvorlige blødninger med ca. 2,5 gange for både dabigatran og warfarin, hovedsageligt i forbindelse med skift fra en antikoagulant til en anden (se pkt. 4.3). Desuden ca. fordobler samtidig administration af trombocythæmmerne ASA eller clopidogrel risikoen for en alvorlig blødning for både dabigatranetexilat og warfarin (se pkt. 4.4).

UFH kan gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.3).

Tabel 10: Interaktioner med antikoagulantia og trombocytffunktionshæmmere

NSAID	Kortidsbehandling med NSAID-præparater har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når de administreres samtidigt med dabigatranetexilat. Langtidsbehandling med NSAID i RE-LY-studiet viste en øget blødningsrisiko på ca. 50 % for både dabigatranetexilat og warfarin.
Clopidogrel	Hos unge, raske mænd medførte samtidig administration af dabigatranetexilat og clopidogrel ikke yderligere forlængelse af kapillær blødningstid i forhold til clopidogrel monoterapi. Hertil kommer, at dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ og koagulationsparametrene for dabigatrans virkning eller hæmningen af trombocyttaggregationen som målestok for clopidogrels virkning, forblev stort set uændret når kombinationsbehandling blev sammenlignet med de respektive monoterapier. Ved en initialdosis på 300 mg eller 600 mg clopidogrel steg dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ med omkring 30-40 % (se pkt. 4.4).
ASA	Samtidig indtagelse af ASA og 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt kan øge blødningsrisikoen fra 12 % til 18 % henholdsvis 24 % med 81 mg henholdsvis 325 mg ASA (se pkt. 4.4).
LMWH	Samtidig anvendelse af LMWH (såsom enoxaparin) og dabigatranetexilat er ikke specifikt blevet undersøgt. Efter skift fra 3-dages behandling med 40 mg enoxaparin s.c. én gang dagligt 24 timer efter den sidste dosis af enoxaparin, var eksponeringen for dabigatran lidt lavere end efter administration af kun dabigatranetexilat (enkelt dosis på 220 mg). Efter forudgående behandling med dabigatranetexilat sammen med enoxaparin sås en højere anti-FXa/FIIa aktivitet i forhold til behandling med dabigatranetexilat alene. Dette anses for en <i>carry-over</i> -effekt af enoxaparinbehandlingen, og betragtes ikke som klinisk relevant. Der var ikke andre dabigatranrelaterede antikoagulationstests, der var ændret væsentligt ved forbehandling med enoxaparin.

Andre interaktioner

Tabel 11: Andre interaktioner

<u>Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI) eller selektive serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI og SNRI øgede risikoen for blødning i alle behandlingsarmene i RE-LY.
<u>Stoffer, der påvirker gastrisk pH</u>	
Pantoprazol	Ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat og pantoprazol så man et fald i dabigatran-AUC på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehæmmere (PPI) blev givet sammen med dabigatranetexilat i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling syntes ikke at reducere virkningen af dabigatranetexilat.
Ranitidin	Samtidig indtagelse af ranitidin og dabigatranetexilat havde ingen klinisk relevant virkning på omfanget af dabigatran-absorptionen.

Interaktioner knyttet til dabigatranetexilats og dabigatrans metaboliske profil

Dabigatranetexilat og dabigatran metaboliseres ikke via cytokrom P450-systemet og har ingen virkning *in vitro* på humane cytokrom P450-enzymen. Der forventes derfor ingen dertil relaterede lægemiddelinteraktioner med dabigatran.

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder bør undgå at blive gravide, mens de er i behandling med dabigatranetexilat.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af dabigatranetexilat til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

Dabigatranetexilat bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er på tvingende indikation.

Amning

Der er ingen kliniske data for effekten af dabigatran på nyfødte, der ammes.

Amning skalophøre under behandling med dabigatranetexilat.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for mennesker.

I dyreforsøg blev der observeret en påvirkning af hundyrers fertilitet med færre implantationer og et øget præimplantationstab ved doser på 70 mg/kg (hvilket udgør en 5 gange højere plasmaeksposering end hos patienter). Der observeredes ingen andre påvirkninger af fertiliteten hos hundyr. Der observeredes ingen påvirkning af handyrers fertilitet. Hos rotter og kaniner sås nedsat fostervægt og embryoføtal levedygtighed samt en stigning i føtale variationer ved doser, der var toksiske for moderdyret (hvilket udgør en 5 til 10 gange højere plasmaeksposering end hos patienter). I det præ- og postnatale forsøg sås en øget føtal mortalitet ved doser, der var toksiske for moderdyrene (en dosis svarende til en plasmaeksposering 4 gange højere end observeret hos patienter).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dabigatranetexilat påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Dabigatranetexilat er samlet blevet evalueret i kliniske studier hos ca. 64.000 patienter, hvoraf ca. 35.000 patienter blev behandlet med dabigatranetexilat.

Af patienterne behandlet efter elektiv hofte-eller knæoperationer (kortvarig behandling i op til 42 dage) oplevede ca 9 % bivirkninger, af patienter med atrieflimren behandlet for at forebygge apopleksi og systemisk emboli (langvarig behandling i op til 3 år) oplevede 22 % bivirkninger, og 14 % af patienter behandlet for DVT/LE samt 15 % af patienter i forebyggende behandling for DVT/LE oplevede bivirkninger.

De mest almindeligt rapporterede hændelser er blødninger, der forekommer hos cirka 14 % af patienterne behandlet kortvarigt efter elektiv hofte-eller knæalloplastik, hos 16,6 % af patienterne med atrieflimren behandlet langvarigt for at forebygge apopleksi og systemisk emboli og hos 14,4 % af de voksne patienter behandlet for DVT/LE. Derudover forekom blødning hos 19,4 % af patienterne i DVT/LE-forebyggelsesstudiet RE-MEDY (voksne patienter) og hos 10,5 % af patienterne i DVT/LE-forebyggelsesstudiet RE-SONATE (voksne patienter).

Eftersom patientpopulationerne behandlet for de 3 indikationer ikke er sammenlignelige, og blødningerne er fordelt over flere organklasser (SOC), er en kortfattet beskrivelse af alvorlige og alle blødninger, opdelt efter indikation, angivet i tabel 13-17 nedenfor.

Selvom det forekom sjældent i kliniske studier, kan der opstå alvorlig eller svær blødning, der uafhængigt af placering kan have invaliderende, livstruende eller dødelig udgang.

Tabeloversigt over bivirkninger

Tabel 12 viser bivirkninger registreret fra studier og fra data efter markedsføring for indikationerne primær forebyggelse af VTE efter hofte-eller knæalloplastik, forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren, behandling af DVT/LE og forebyggelse af DVT/LE. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse (SOC) og hyppighed i henhold til følgende klassifikation: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 12: Bivirkninger

	Hyppighed		
Systemorganklasse / foretrukken term	Primær forebyggelse af VTE efter hofte-eller knæalloplastik	Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren	DVT/LE-behandling og forebyggelse af recidiver
Blod og lymfesystem			
Anæmi	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Nedsat hæmoglobin	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Trombocytopeni	Sjælden	Ikke almindelig	Sjælden
Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Neutropeni	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Agranulocytose	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Immunsystemet			
Lægemiddeloverfølsomhed	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Udslæt	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaktion	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Angioødem	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Urticaria	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Bronkospasme	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Nervesystemet			
Intrakranielt blødning	Sjælden	Ikke almindelig	Sjælden
Vaskulære sygdomme			
Hæmatom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Blødning	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Sårblødning	Ikke almindelig	-	
Luftveje, thorax og mediastinum			
Næseblod	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hæmoptyse	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig

Mave-tarm-kanalen			
Gastrointestinal blødning	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Abdominalsmerter	Sjælden	Almindelig	Ikke almindelig
Diarré	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Dyspepsi	Sjælden	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Rektal blødning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Blødning fra hæmorider	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-sår, inklusive øsofagealt ulcus	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Gastroøsofagitis	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Gastroøsofageal reflukssygdom	Sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Dysfagi	Sjælden	Ikke almindelig	Sjælden
Lever og galdeveje			
Unormal leverfunktion / unormal leverfunktionstest	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet aspartataminotransferase	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzymer	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke almindelig
Hyperbilirubinæmi	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Hud og subkutane væv			
Blødning i huden	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Alopeci	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Hæmartrose	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje			
Urogenital blødning, inklusive hæmaturi	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Blødning ved injektionsstedet	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Blødning omkring kateter	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Blodigt sekret	Sjælden	-	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
Traumatisk blødning	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke almindelig
Blødning fra incisionsstedet	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Hæmatom efter procedure	Ikke almindelig	-	-
Blødning efter procedure	Ikke almindelig	-	
Postoperativ anæmi	Sjælden	-	-
Sekretion efter procedure	Ikke almindelig	-	-
Sårsekret	Ikke almindelig	-	-
Kirurgiske og medicinske procedurer			
Sårdrænage	Sjælden	-	-
Drænage efter procedure	Sjælden	-	-

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødningsreaktioner

På grund af den farmakologiske virkningsmekanisme, kan anvendelsen af dabigatranetexilat være forbundet med en øget risiko for okkult eller åben blødning fra alle væv eller organer. Tegnene, symptomerne og sværhedsgraden (herunder dødeligt udfald) vil variere i forhold til placeringen og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien. I de kliniske studier blev mukosale blødninger (f.eks. gastrointestinale, urogenitale) hyppigere observeret under langvarig behandling med dabigatranetexilat, sammenlignet med VKA-behandling. I tillæg til tilstrækkelig klinisk overvågning, er det derfor nyttigt at teste hæmoglobin/hæmatokrit i laboratoriet, for at detektere okkult blødning. Risikoen for blødninger kan være forhøjet hos visse patientgrupper, f.eks. patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og/eller i en samtidig behandling, der påvirker hæmostasen, eller med potente P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.4 Risiko for blødning). Blødningskomplikationer kan vise sig som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock.

Kendte blødningskomplikationer som kompartmentsyndrom og akut nyresvigt på grund af hypoperfusion og antikoagulant-relateret nefropati hos patienter med disponerende faktorer er blevet rapporteret for dabigatranetexilat. Derfor skal muligheden for en blødning overvejes, når tilstanden for alle antikoagulerede patienter evalueres. En specifik antidot for dabigatran, idarucizumab, er tilgængelig for voksne patienter i tilfælde af ukontrolleret blødning (se pkt. 4.9).

Primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi

Tabel 13 viser antallet (%) af patienter, der fik bivirkningen blødning, under den VTE-forebyggende behandling i de to pivotale kliniske studier. Opdeling i henhold til dosis.

Tabel 13: Antallet (%) af patienter, der fik bivirkningen blødning

	Dabigatranetexilat 150 mg én gang dagligt N (%)	Dabigatranetexilat 220 mg én gang dagligt N (%)	Enoxaparin N (%)
Behandlede patienter	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Alvorlige blødninger	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Alle blødninger	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer

Tabel 14 viser blødninger opdelt i alvorlige og alle blødninger i det pivotale studie, der undersøgte forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

Tabel 14: Blødningsrelaterede hændelser fra et studie, der undersøgte forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter	6.015	6.076	6.022
Alvorlig blødning	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakranielt blødning	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Gastrointestinal blødning	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Letal blødning	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Mindre blødning	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)

Alle blødninger	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)
-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Patienter randomiseret til 110 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt eller 150 mg 2 gange dagligt, havde en signifikant lavere risiko for livstruende blødning og intrakraniell blødning i forhold til warfarin behandlede [$p < 0,05$]. For begge doser af dabigatranetexilat var der også en statistisk signifikant lavere forekomst af alle blødninger. Patienter randomiseret til 110 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt havde en signifikant lavere risiko for alvorlige blødninger sammenlignet med warfarin (*hazard* ratio 0,81 [$p = 0,0027$]). Patienter randomiseret til 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt havde en signifikant højere risiko for alvorlige gastrointestinale blødninger sammenlignet med warfarin (*hazard* ratio 1,48 [$p = 0,0005$]). Denne virkning sås primært hos patienter ≥ 75 år.

Den kliniske fordel ved dabigatran i forhold til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli og nedsat risiko for intrakraniell blødning sammenlignet med warfarin er bevaret på tværs af individuelle undergrupper, f.eks. nedsat nyrefunktion, alder og samtidig behandling med lægemidler såsom trombocythæmmere eller P-gp-inhibitorer. Mens visse patient delpopulationer har en øget risiko for alle alvorlige blødninger, ved behandling med antikoagulantia, er der for dabigatran en øget risiko for gastrointestinal blødning ved dabigatran, som typisk ses inden for de første 3-6 måneder af behandlingen med dabigatranetexilat.

Behandling af DVT og LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE-behandling)

Tabel 15 viser blødningstilfælde i de poolede data fra registreringsstudierne RE-COVER og RE-COVER II, der undersøgte behandling af DVT og LE. I de poolede studier var de primære sikkerhedsendepunkter for alvorlig blødning, alvorlig eller klinisk relevant blødning og alle blødninger signifikant lavere end for warfarin ved et nominelt alfa-niveau på 5 %.

Tabel 15: Blødningstilfælde i studierne RE-COVER og RE-COVER II, der undersøgte behandling af DVT og LE

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin	<i>Hazard</i> ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)
Patienter inkluderet i sikkerhedsanalysen	2.456	2.462	
Alvorlig blødning	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)
Alvorlig gastrointestinal 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)
Alvorlig blødning/klinisk relevant blødning	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Alle blødninger	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Alle gastrointestinale blødninger	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Blødningstilfælde for begge behandlinger tælles fra første indtagelse af dabigatranetexilat eller warfarin efter ophør af parenteral behandling (kun oral behandlingsperiode). Det inkluderer alle blødningstilfælde, som forekom i løbet af behandling med dabigatranetexilat. Alle blødningstilfælde, der opstod under behandlingen med warfarin er inkluderet, med undtagelse af de blødninger, der forekom i den overlappende periode mellem warfarin og parenteral behandling.

Tabel 16 viser blødningstilfælde i registreringsstudiet RE-MEDY, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE. Forekomsten af visse blødningstilfælde (MBE/CRBE; enhver blødning) var signifikant lavere ved et

nominelt alfa-niveau på 5 % hos patienter, som fik dabigatranetexilat, sammenlignet med patienter behandlet med warfarin.

Tabel 16: Blødningstilfælde i studiet RE-MEDY, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin	<i>Hazard ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)</i>
Behandlede patienter	1.430	1.426	
Alvorlig blødning	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniel blødning	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig gastrointestinal blødning	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Ikke mulig at beregne*
Livstruende blødning	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig blødning/klinisk relevant blødning	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41;0,72)
Alle blødninger	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Alle gastrointestinale blødninger	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR er ikke mulig at beregne, da der ikke forekom nogen hændelse i denne kohort/behandling

Tabel 17 viser blødningstilfælde i registreringsstudiet RE-SONATE, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE. Hyppigheden af MBE/CRBE og hyppigheden af enhver blødning var signifikant lavere ved et nominelt alfa-niveau på 5 % ved placebo, sammenlignet med dabigatranetexilat.

Tabel 17: Blødningstilfælde i studiet RE-SONATE, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Placebo	<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % konfidensinterval)</i>
Behandlede patienter	684	659	
Alvorlig blødning	2 (0,3 %)	0	Ikke mulig at beregne*
Intrakraniel blødning	0	0	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig gastrointestinal blødning	2 (0,3 %)	0	Ikke mulig at beregne*
Livstruende blødning	0	0	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig blødning/klinisk relevant blødning	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Alle blødninger	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Alle gastrointestinale blødninger	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR er ikke mulig at beregne, da der ikke forekom nogen hændelse i nogen af behandlingerne.

Agranulocytose og neutropeni

Fra anvendelse efter godkendelse af dabigatranetexilat er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af agranulocytose og neutropeni. Da bivirkninger ved overvågning efter markedsføring indberettes fra en usikker populationsstørrelse, er det ikke muligt at bestemme hyppigheden på pålidelig vis. Rapporteringshyppigheden blev estimeret til 7 hændelser pr. 1 million patientår for agranulocytose, og som 5 hændelser pr. 1 million patientår for neutropeni.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af dabigatranetexilat ved behandling af venøs VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter blev undersøgt i to fase-III studier (DIVERSITY og 1160.108). I alt er 328 pædiatriske patienter blevet behandlet med dabigatranetexilat. Patienterne fik alders- og vægtjusterede doser af en aldersrelevant formulering af dabigatranetexilat.

Samlet set forventes sikkerhedsprofilen hos børn at være den samme som hos voksne.

I alt oplevede 26 % af de pædiatriske patienter, der blev behandlet med dabigatranetexilat for VTE og som forebyggelse mod recidiverende VTE, bivirkninger.

Tabeloversigt over bivirkninger

Tabel 18 viser bivirkningerne, der blev identificeret fra studier med behandlingen af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse (SOC) og hyppighed i henhold til følgende klassifikation: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 18: Bivirkninger

	Hyppighed
Systemorganklasse/ foretrukken term	Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter
Blod og lymfesystem	
Anæmi	Almindelig
Nedsat hæmoglobin	Ikke almindelig
Trombocytopeni	Almindelig
Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
Neutropeni	Ikke almindelig
Agranulocytose	Ikke kendt
Immunsystemet	
Lægemiddeloverfølsomhed	Ikke almindelig
Udslæt	Almindelig
Pruritus	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
Angioødem	Ikke kendt
Urticaria	Almindelig
Bronkospasme	Ikke kendt
Nervesystemet	
Intrakranielt blødning	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	
Hæmatom	Almindelig
Blødning	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	
Næseblod	Almindelig
Hæmolyse	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	
Gastrointestinal blødning	Ikke almindelig
Abdominalsmerte	Ikke almindelig
Diarré	Almindelig
Dyspepsi	Almindelig
Kvalme	Almindelig
Rektal blødning	Ikke almindelig
Blødning fra hæmorider	Ikke kendt
Mave-tarm-sår, inklusive øsofagealt ulcus	Ikke kendt
Gastroøsofagitis	Ikke almindelig
Gastroøsofageal reflukssygdom	Almindelig
Opkastning	Almindelig
Dysfagi	Ikke almindelig
Lever og galdeveje	
Unormal leverfunktion / unormal leverfunktionstest	Ikke kendt
Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjet aspartataminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Almindelig
Hyperbilirubinæmi	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	

Blødning i huden	Ikke almindelig
Alopeci	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Hæmartrose	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	
Urogenital blødning, inklusive hæmaturi	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Blødning ved injektionsstedet	Ikke kendt
Blødning omkring kateter	Ikke kendt
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Traumatisk blødning	Ikke almindelig
Blødning fra incisionsstedet	Ikke kendt

Blødningsreaktioner

I de to fase III-studier omhandlende indikationen behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter oplevede i alt 7 patienter (2,1 %) en alvorlig blødning, 5 patienter (1,5 %) en klinisk relevant ikke-alvorlig blødning og 75 patienter (22,9 %) en mindre blødning. Hyppigheden af blødninger var generelt højere hos den ældste aldersgruppe (12 til <18 år: 28,6 %) end i de yngre aldersgrupper (fødsel til <2 år: 23,3 %; 2 til <12 år: 16,2 %). Alvorlig eller svær blødning, uafhængigt af placering, kan have invaliderende, livstruende eller dødelig udgang.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser af dabigatranetexilat ud over det anbefalede udsætter patienten for forøget risiko for blødning.

I tilfælde af mistanke om overdosis, kan koagulationstest hjælpe til at påvise en evt. blødningsrisiko (se pkt. 4.4 og 5.1). En kalibreret kvantitativ dTT test eller gentagne dTT målinger kan medvirke til at estimere forventede tidspunkter for, hvornår dabigatrankoncentrationen når bestemte niveauer (se pkt. 5.1), også i tilfælde, hvor yderligere foranstaltninger, f.eks. dialyse er blevet indledt.

Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af dabigatranetexilat-behandling. Da dabigatran hovedsageligt udskilles via nyrerne, skal tilstrækkelig diurese opretholdes. Da der er en lav proteinbinding, kan dabigatran fjernes ved dialyse, men der forligger begrænset klinisk erfaring fra de kliniske studier, der kan demonstrere nytten heraf (se pkt. 5.2).

Behandling af blødningskomplikationer

I tilfælde af blødningskomplikationer skal behandlingen med dabigatranetexilat seponeres og kilden til blødningen undersøges. Afhængigt af den kliniske tilstand bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og erstatning af blodtab, foretages efter den ordinerende læges skøn.

I tilfælde, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke dabigatrans antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab), som modvirker dabigatrans farmakodynamiske virkning, tilgængelig for voksne patienter. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

Koagulationsfaktor-koncentrater (aktiveret eller ikke-aktiveret) eller rekombinant faktor VIIa kan overvejes. Der er nogen eksperimentel evidens, der understøtter, at ovennævnte præparater kan revertere dabigatrans antikoagulerende virkning. Der er dog kun meget få data om anvendeligheden i kliniske situationer og om den potentielle risiko for *rebound* tromboemboli. Koagulationstests kan blive upålidelige efter administration af ovenstående koagulationsfaktor-koncentrater. Testresultaterne bør tolkes med forsigtighed. Det bør tillige overvejes at administrere trombocyt-koncentrater ved trombocytopeni, eller hvis langtidsvirkende trombocyt-hæmmende lægemidler har været anvendt. Al symptomatisk behandling skal gives ud fra lægens vurdering.

I tilfælde af alvorlige blødninger bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombosemidler, direkte virkende trombin-inhibitorer, ATC-kode: B01AE07

Virkningsmekanisme

Dabigatranetexilat er et lavmolekylært prodrug, som ikke udviser nogen farmakologisk aktivitet. Efter oral indtagelse absorberes dabigatranetexilat hurtigt og omdannes til dabigatran via esterasekatalyseret hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel, direkte trombinhæmmer, og er den i plasma primære aktive form af lægemidlet.

Da trombin (serinprotease) fremmer konverteringen af fibrinogen til fibrin i koagulationskaskaden, vil en hæmning af trombin forhindre udviklingen af tromber. Dabigatran hæmmer frit trombin, fibrinbundet trombin og trombininduceret trombocyttaggregation.

Farmakodynamisk virkning

In-vivo- og *ex-vivo*-dyreforsøg i forskellige trombose-dyremodeller har vist, at dabigatran efter intravenøs administration har antitrombotisk effekt og antikoagulerende aktivitet, og det samme er påvist for dabigatranetexilat efter oral indtagelse.

Man har i fase II-studier fundet en klar korrelation mellem dabigatran-koncentrationen i plasma og graden af antikoagulerende effekt. Dabigatran forlænger trombintiden (TT), ECT og aPTT.

Den kalibrerede kvantitative fortyndede TT (dTT)-test giver en estimeret dabigatran-plasmakoncentration, der kan sammenlignes med de forventede dabigatran-plasmakoncentrationer. Når den kalibrerede dTT-analyse angiver en dabigatran-plasmakoncentration på eller under grænsen for kvantificering, bør yderligere en koagulationsanalyse overvejes såsom TT, ECT eller aPTT.

ECT kan give et direkte mål for aktiviteten af direkte trombinhæmmere.

Den vidt udbredte test for aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) giver en omtrentlig indikation for den antikoagulerende virkning, der kan opnås med dabigatran. Følsomheden af aPTT-testen er dog begrænset, og testen er ikke anvendelig til præcis kvantificering af den antikoagulerende virkning - især ikke ved høje dabigatran-plasmakoncentrationer. Selvom høje aPTT-værdier bør tolkes med forsigtighed, indikerer en høj aPTT-værdi, at patienten er antikoaguleret.

Generelt kan det antages, at disse mål for antikoagulationsaktiviteten kan reflektere dabigatran-niveauerne og være en hjælp til vurdering af blødningsrisikoen. Det vil sige, at en overskridelse af 90-percentilen for

dabigatran-*trough*-niveauerne eller for en koagulationsanalyse - såsom aPTT målt ved *trough* (se grænseværdier for aPTT i pkt. 4.4, tabel 6) - anses for at være forbundet med en øget blødningsrisiko.

Primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi

Steady-state (efter dag 3), angivet som en geometrisk gennemsnitsværdi af peak-plasma-koncentrationen målt ca. 2 timer efter indtagelse af 220 mg dabigatranetexilat, var 70,8 ng/ml, med et interval på 35,2-162 ng/ml (25.-75. percentil). Dabigatrans geometriske gennemsnits-*trough*-koncentration, målt ved slutningen af et doseringsinterval (dvs. 24 timer efter en dosis på 220 mg dabigatran), var gennemsnitlig 22,0 ng/ml, med et interval på 13,0-35,7 ng/ml (25.-75. percentil).

I et studie udelukkende med patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance, CrCL 30-50 ml/min), der fik dabigatranetexilat 150 mg en gang daglig, var dabigatrans geometriske gennemsnits-*trough*-koncentration, målt ved slutningen af doseringsintervallet gennemsnitligt 47,5 ng/ml, med et interval på 29,6-72,2 ng/ml (25.-75. percentil).

Hos patienter, der fik 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik, gjaldt følgende:

- 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (20-28 timer efter den forrige dosis) (se pkt. 4.4 og 4.9) var 67 ng/ml
- 90-percentilen for aPTT ved *trough* (20-28 timer efter den forrige dosis) var 51 sekunder, hvilket er 1,3 gange den øvre normalgrænse.

ECT blev ikke målt hos patienter, der fik 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik.

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF)

Steady-state, angivet som geometrisk gennemsnitsværdi af peak-plasmakoncentrationen af dabigatran målt ca. 2 timer efter indtagelse af 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt, var 175 ng/ml, med et interval på 117-275 ng/ml (25.-75. percentil). Dabigatrans geometriske gennemsnits *trough*-koncentration, målt om morgenen ved slutningen af et doseringsinterval (dvs. 12 timer efter aftendosen på 150 mg dabigatran), var i gennemsnit 91,0 ng/ml, med et interval på 61,0-143 ng/ml (25.-75. percentil).

For patienter med NVAF, der fik 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli, gjaldt følgende:

- 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) var ca. 200 ng/ml,
- en ECT ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis), forhøjet ca. 3 gange i forhold til den øvre normalgrænse, svarer til 90-percentilen for den observerede ECT-forlængelse på 103 sekunder,
- en aPTT-ratio, der er større end 2 gange den øvre normalgrænse (aPTT-forlængelse på ca. 80 sekunder), ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) svarer til 90-percentilen for observationerne.

Behandling af DVT og LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

Hos patienter i behandling for DTV og LE med 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt var den geometriske gennemsnits-*trough*-koncentration, målt i løbet af 10-16 timer efter dosering, i slutningen af dosisintervallet (dvs. 12 timer efter aftendosis på 150 mg dabigatran), 59,7 ng/ml med et interval på 38,6-94,5 ng/ml (25.-75. percentil). For behandling af DVT og LE med dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt gjaldt følgende:

- 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) var ca. 146 ng/ml,

- en ECT ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) forhøjet ca. 2,3 gange i forhold til *baseline*, svarer til 90-percentilen for den observerede ECT-forlængelse på 74 sekunder,
- 90-percentilen for aPTT ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) var 62 sekunder, hvilket er 1,8 gange længere end ved *baseline*.

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter i forebyggende behandling for recidiverende DVT og LE med 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Etnisk oprindelse

Der er ikke observeret klinisk relevante etniske forskelle mellem kaukasiske, afro-amerikanske, latin-amerikanske, japanske eller kinesiske patienter.

Kliniske studier med forebyggelse af VTE ved større led-alloplastikoperationer

I 2 store randomiserede, dobbeltblinde, dosisbekræftende studier med parallelgrupper, hvor patienterne gennemgik en større elektiv, ortopædkirurgisk operation (en med total knæalloplastik og en med total hoftealloplastik), blev de randomiseret til behandling med dabigatranetexilat eller enoxaparin.

Dabigatranetexilat blev givet i en dosis på 75 mg eller 110 mg 1-4 timer efter afsluttet operation. Dette blev efterfulgt af 150 mg eller 220 mg én gang dagligt, forudsat at hæmostasen var sikret. Enoxaparin blev givet i en dosis på 40 mg dagen før operationen og dagligt derefter.

I RE-MODEL (knæalloplastik) var behandlingstiden 6-10 dage og i RE-NOVATE (hoftealloplastik) 28-35 dage. I alt blev 2.076 patienter (knæ) og 3.494 (hofte) behandlet.

Det primære endepunkt for begge studier var den samlede forekomst af VTE (inklusive LE, proksimal og distal DVT, hvad enten VTE var symptomatisk eller asymptomatisk (påvist ved rutine-flebografi)) samt alle dødsfald uanset årsag. Et sekundært endepunkt, som betragtes med større klinisk relevans, var kombinationen af alvorlig VTE (inklusive LE og proksimal DVT påvist ved rutine-flebografi, hvad enten VTE var symptomatisk eller asymptomatisk) og VTE-relateret død.

Resultaterne fra begge studier viste, at den antitrombotiske effekt af 220 mg og 150 mg dabigatranetexilat ved total VTE og død uanset årsag statistisk set var non-inferior i forhold til enoxaparin. Ved 150 mg dabigatran var punktestimatet for alvorlig VTE og VTE-relateret død en anelse ringere end for enoxaparin (tabel 19). Ved en dosis på 220 mg dabigatran var punktestimatet for alvorlige VTE og VTE-relateret død en anelse bedre end for enoxaparin (tabel 19).

I de kliniske studier havde patientpopulationen en gennemsnitsalder på > 65 år.

Der var ingen forskelle mellem mænd og kvinder i de kliniske fase 3-studier med hensyn til effekt og sikkerhed.

I den undersøgte patientpopulation i RE-MODEL og RE-NOVATE (5.539 behandlede patienter) havde 51 % samtidig hypertension, 9 % samtidig diabetes, 9 % samtidig koronararterie-sygdom og 20 % havde samtidig dårlig venefunktion. Ingen af disse sygdomme havde indflydelse på dabigatrans effekt på forebyggelse af VTE eller blødningshyppigheder.

De data, der vedrører alvorlig VTE og VTE-relateret mortalitet er sammenlignelige mht det primære endepunkt for virkning. Dette fremgår af tabel 19.

De data, der vedrører endepunktet total VTE og mortalitet uanset årsag, fremgår af tabel 20.

De data, der vedrører endepunktet alvorlige blødninger, fremgår af tabel 21.

Tabel 19: Analyse af alvorlig VTE og VTE-relateret mortalitet i behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE

Studier	Dabigatranetexilat 220 mg én gang dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg én gang dagligt	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
N	909	888	917
Forekomst (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risikoratio sammenlignet med enoxaparin	0,78	1,09	
95 % konfidensinterval	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (knæ)			
N	506	527	511
Forekomst (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risikoratio sammenlignet med enoxaparin	0,73	1,08	
95 % konfidensinterval	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabel 20: Analyse af total VTE og dødsfald uanset årsag under behandlingsperioden i de ortopædkirurgiske studier RE-MODEL og RE-NOVATE

Studier	Dabigatranetexilat 220 mg én gang dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg én gang dagligt	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
N	880	874	897
Forekomst (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Risikoratio sammenlignet med enoxaparin	0,9	1,28	
95 % konfidensinterval	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (knæ)			
N	503	526	512
Forekomst (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Risikoratio sammenlignet med enoxaparin	0,97	1,07	
95 % konfidensinterval	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabel 21: Alvorlige blødningstilfælde set i henholdsvis RE-MODEL- og RE-NOVATE-studierne

Studier	Dabigatranetexilat 220 mg én gang dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg én gang dagligt	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
Behandlede patienter, N	1.146	1.163	1.154
Antal alvorlige blødningstilfælde N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (knæ)			
Behandlede patienter, N	679	703	694
Antal alvorlige blødningstilfælde N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer

Den kliniske evidens for effekten af dabigatranetexilat er fra RE-LY-studiet (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) et multinationalt, randomiseret multicenterstudie med parallelle grupper med 2 blindede doser af dabigatranetexilat (110 mg og 150 mg 2 gange dagligt) sammenlignet med *open-label* warfarin hos patienter med atrieflimren med moderat til høj risiko for apopleksi og systemisk emboli. Det primære mål med dette studie var at fastslå, om dabigatranetexilat var non-inferior til warfarin i at reducere forekomsten af det sammensatte endepunkt af apopleksi og systemisk emboli. Statistisk superioritet blev også analyseret.

I RE-LY-studiet blev i alt 18.113 patienter randomiseret. Disse havde en gennemsnitsalder på 71,5 år og en gennemsnitlig CHADS₂ score på 2,1. I patientpopulationen var 64 % mænd, og 70 % var kaukasiske og 16 % asiatiske. For patienter randomiseret til warfarin var den gennemsnitlige tid i terapeutisk interval (TTR) (INR 2-3) 64,4 % (median TTR 67 %).

RE-LY-studiet viste, at dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt er non-inferior til warfarin ved forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren og medfører en reduceret risiko for intrakraniell blødning, alle blødninger og alvorlige blødninger. En dosis på 150 mg 2 gange dagligt reducerer signifikant risikoen for iskæmisk og hæmragisk apopleksi, vaskulær død, intrakraniell blødning og alle blødninger i forhold til warfarin. Hyppigheden af alvorlige blødninger med denne dosis var sammenligneligt med warfarin. Hyppigheden af myokardieinfarkter var med dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt og 150 mg 2 gange dagligt lidt forhøjet, når sammenlignet med warfarin (*hazard* ratio 1,29, $p = 0,0929$ og *hazard* ratio 1,27, $p = 0,1240$, henholdsvis). Med en forbedret overvågning af INR vil de observerede fordele ved dabigatranetexilat aftage i forhold til warfarin.

Tabel 22-24 viser i detaljer de vigtigste resultater i den samlede population:

Tabel 22: Analyse af første forekomst af apopleksi eller systemisk emboli (primært endepunkt) i studiesperioden i RE-LY.

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter, N	6.015	6.076	6.022
Apopleksi og/eller systemisk emboli			
Forekomst (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p value superiority	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% refererer til den årlige hændeshyppighed

Tabel 23: Analyse af første forekomst af iskæmisk eller hæmoragisk apopleksi i løbet af studiesperioden i RE-LY.

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter	6.015	6.076	6.022
Apopleksi			
Forekomst (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-værdi	0,3553	0,0001	
Systemisk emboli			
Forekomst (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-værdi	0,3099	0,1582	
Iskæmisk apopleksi			
Forekomst (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-værdi	0,3138	0,0351	
Hæmoragisk apopleksi			
Forekomst (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-værdi	0,0001	< 0,0001	

% refererer til den årlige hændeshyppighed

Tabel 24: Analyse af overlevelse uanset årsag og kardiovaskulær overlevelse i studiesperioden i RE-LY.

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter	6.015	6.076	6.022
Mortalitet uanset årsag			
Forekomst (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-værdi	0,1308	0,0517	
Vaskulær mortalitet			
Forekomst (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-værdi	0,2081	0,0430	

% refererer til den årlige hændeshyppighed

Tabel 25-26 viser resultater af de primære sikkerhedsendepunkter i relevante delpopulationer:

For de primære endepunkter, apopleksi og systemisk emboli, blev der ikke identificeret nogen undergrupper (såsom alder, vægt, køn, nyrefunktion, etnicitet, mv.) med en anden risikoratio sammenlignet med warfarin.

Tabel 25: Hazard ratio og 95 % CI for apopleksi/systemisk emboli i delpopulationer

Endepunkt	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt vs. warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt 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)

Alder havde en indvirkning på det primære sikkerhedsendepunkt alvorlig blødning. Den relative risiko for blødning ved behandling med dabigatran sammenlignet med warfarin var større med stigende alder. Den relative risiko var størst hos patienter ≥75 år. Samtidig behandling med trombocythæmmerne ASA eller clopidogrel ca. fordobler MBE-raterne for både dabigatranetexilat og warfarin. Der var ingen signifikant indvirkning på behandlingseffekten mellem undergrupper af forskellig nyrefunktionsstatus og CHADS₂-score.

Tabel 26: Hazard ratio og 95 % CI for alvorlige blødninger i delpopulationer

Endepunkt	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt vs. warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt 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)
Brug af ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Brug af clopidogrel	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (langtids-multicenterstudie med fortsat dabigatranbehandling for patienter med atrieflimren, som havde fuldført RE-LY-studiet)

Opfølgingsstudiet for RE-LY (RELY-ABLE) indsamlede yderligere sikkerhedsoplysninger fra en gruppe patienter i fortsat behandling med samme dosis dabigatranetexilat som i RE-LY studiet. Patienter kunne inkluderes i RELY-ABLE, hvis de ikke havde afbrudt studielægemidlet permanent efter sidste RE-LY-besøg. De inkluderede patienter fortsatte med samme dobbeltblindede dabigatranetexilatdosis, som de blev randomiseret til i RE-LY, i op til 43 måneder efter RE-LY (samlet gennemsnitlig opfølgning RE-LY + RELY-ABLE var 4,5 år). 5.897 patienter blev inkluderet, svarende til 49 % af de patienter, der oprindeligt blev randomiseret til at få dabigatranetexilat i RE-LY og til 86 % af de RELY-ABLE-inkluderbare patienter.

Gennem de yderligere 2,5 års behandling i RELY-ABLE, med en maksimal eksponering på over 6 år (total eksponering i RELY + RELY-ABLE) bekræftedes langtids-sikkerhedsprofilen for dabigatranetexilat for begge studiedoser, hhv. 110 mg 2 gange dagligt og 150 mg 2 gange dagligt. Der blev ikke observeret nye sikkerhedsfund.

Hyppigheden af alvorlige blødninger og andre blødningstilfælde var i overensstemmelse med den, der blev set i RE-LY.

Data fra non-intentionsstudier

Under anden fase af et non-intentionsstudie (GLORIA-AF) blev der prospektivt indsamlet data for sikkerhed og virkning hos nydiagnosticerede NVAF-patienter på dabigatranetexilat i daglig klinisk praksis. Studiet omfattede 4.859 patienter på dabigatranetexilat (55 % behandlet med 150 mg 2 gange dagligt, 43 % behandlet med 110 mg 2 gange dagligt, 2 % behandlet med 75 mg 2 gange dagligt). Patienterne blev fulgt i 2 år. Gennemsnitlige CHADS₂- og HAS-BLED-scorer var hhv. 1,9 og 1,2. Gennemsnitlig opfølgningstid for behandlingen var 18,3 måneder. Alvorlige blødningstilfælde opstod hos 0,97 pr. 100 patientår. Livstruende blødning blev rapporteret hos 0,46 pr. 100 patientår, intrakraniell blødning hos 0,17 pr. 100 patientår og gastrointestinal blødning hos 0,60 pr. 100 patientår. Slagtilfælde opstod hos 0,65 pr. 100 patientår.

Ydermere, i et non-intentionsstudie [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] hos over 134.000 ældre patienter med NVAF i USA (der bidrager med behandlingsopfølgningstid på over 37.500 patientår), var dabigatranetexilat (84 % patienter behandlet med 150 mg 2 gange dagligt, 16 % patienter behandlet med 75 mg 2 gange dagligt) forbundet med en nedsat risiko for iskæmisk apopleksi (*hazard ratio* 0,80; 95 % konfidensinterval [CI] 0,67-0,96), intrakraniell blødning (*hazard ratio* 0,34; CI 0,26-0,46) og mortalitet (*hazard ratio* 0,86; CI 0,77-0,96) og en øget risiko for gastrointestinal blødning (*hazard ratio* 1,28; CI 1,14-1,44), sammenlignet med warfarin. Der blev ikke fundet nogen forskel for alvorlig blødning (*hazard ratio* 0,97; CI 0,88-1,07).

Disse observationer fra daglig klinisk praksis er i overensstemmelse med de etablerede profiler for sikkerhed og virkning for dabigatranetexilat i RE-LY-studiet for denne indikation.

Patienter, som gennemgik perkutan koronar intervention (PCI) med stenting

Et prospektivt, randomiseret, *open-label* studie (fase IIb) med blindet endepunkt (PROBE) til evaluering af dobbeltterapi med dabigatranetexilat (110 mg eller 150 mg 2 gange dagligt) plus clopidogrel eller ticagrelor (P2Y₁₂-antagonist) vs. tripelterapi med warfarin (justeret til INR 2,0-3,0) plus clopidogrel eller ticagrelor og ASA, blev udført hos 2.725 patienter med non-valvulær atrieflimren, der gennemgik PCI med stenting (REDUAL PCI). Patienterne blev randomiseret til dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt dobbeltterapi, dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt dobbeltterapi eller warfarin tripelterapi. Ældre patienter uden for USA (≥80 år i alle lande, ≥70 år i Japan) blev randomiseret til gruppen med dabigatranetexilat 110 mg dobbeltterapi eller til gruppen med warfarin tripelterapi. Det primære endepunkt var et kombineret endepunkt med alvorlige blødninger, baseret på ISTH-definitionen, eller klinisk relevante ikke-alvorlige blødningstilfælde.

Forekomsten af det primære endepunkt var 15,4 % (151 patienter) i gruppen med dabigatranetexilat 110 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 26,9 % (264 patienter) i gruppen med warfarin tripelterapi (HR 0,52; 95 % CI 0,42; 0,63; p <0,0001 for non-inferioritet, og p <0,0001 for superioritet) og 20,2 % (154 patienter) i gruppen med dabigatranetexilat 150 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 25,7 % (196 patienter) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi (HR 0,72; 95 % CI 0,58; 0,88; p <0,0001 for non-inferioritet og p = 0,002 for superioritet). Som en del af den beskrivende analyse var TIMI (trombolys ved myokardieinfarkt) alvorlige blødningstilfælde lavere i begge grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi, end i gruppen med warfarin tripelterapi: 14 hændelser (1,4 %) i gruppen med dabigatranetexilat 110 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 37 hændelser (3,8 %) i gruppen med warfarin tripelterapi (HR 0,37; 95 % CI 0,20; 0,68; p = 0,002), og 16 hændelser (2,1 %) i gruppen med dabigatranetexilat 150 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 30 hændelser (3,9 %) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi (HR 0,51; 95 % CI 0,28; 0,93; p = 0,03). Begge grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi havde lavere hyppigheder af

intrakraniel blødning end den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi: 3 hændelser (0,3 %) i gruppen med 110 mg dabigatranetexilat dobbeltterapi, sammenlignet med 10 hændelser (1,0 %) i gruppen med warfarin tripelterapi (HR 0,30; 95 % CI 0,08; 1,07; $p = 0,06$), og 1 hændelse (0,1 %) i gruppen med 150 mg dabigatranetexilat dobbeltterapi, sammenlignet med 8 hændelser (1,0 %) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi (HR 0,12; 95 % CI 0,02; 0,98; $p = 0,047$). Forekomsten af det sammensatte endepunkt af død, tromboemboliske hændelser (myokardieinfarkt, apopleksi eller systemisk emboli) eller ikke planlagt revaskularisering i de to kombinerede grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi var non-inferior til gruppen med warfarin tripelterapi (hhv. 13,7 % *vs.* 13,4 %, HR 1,04; 95 % CI: 0,84; 1,29; $p = 0,0047$ for non-inferioritet). Der var ingen statistiske forskelle i de individuelle komponenter af endepunkterne for virkning, hverken mellem grupperne med dabigatranetexilat dobbeltterapi eller med warfarin tripelterapi.

Dette studie viste, at dobbeltterapi med dabigatranetexilat og en P2Y₁₂-antagonist reducerede blødningsrisikoen signifikant *vs.* warfarin tripelterapi, med non-inferioritet for de samlede tromboemboliske hændelser, hos patienter med atrieflimren, der gennemgik PCI med stenting.

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

Virkning og sikkerhed hos patienter med akut DVT og/eller LE blev undersøgt i to multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, parallelgruppe, duplikat-studier, RE-COVER og RE-COVER II. Disse studier sammenlignede dabigatranetexilat (150 mg 2 gange dagligt) med warfarin (behandlingsmål INR 2,0-3,0). Det primære mål var, om dabigatranetexilat var non-inferior i forhold til warfarin til reduktion af forekomsten af det sammensatte primære endepunkt, recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE og relateret død indenfor den 6 måneder lange behandlingsperiode.

I alt 5.153 patienter blev randomiseret i de poolede RE-COVER og RE-COVER II-studier, og 5.107 patienter blev behandlet.

I behandlingperioden på 174,0 dage med fast dabigatrandosis blev koagulationen ikke monitoreret. Patienter randomiseret til warfarin var i det terapeutiske interval (INR 2,0 til 3,0) i en mediantid på 60,6 %.

Studierne viste, at dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt er non-inferior til warfarin (non-inferioritet for RE-COVER og RE-COVER II var 3,6 i risiko-forskel og 2,75 for *hazard* ratio).

Tabel 27: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) for de poolede studier RE-COVER og RE-COVER II indtil slutningen af perioden efter-behandlingen.

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Behandlede patienter	2.553	2.554
Recidiverende symptomatisk VTE og VTE-relateret død	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
<i>Hazard</i> ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundære virkningsendepunkter		
Recidiverende symptomatisk VTE og død uanset årsag	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % konfidensinterval	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatisk DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % konfidensinterval	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatisk LE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % konfidensinterval	0,70; 1,54	0,67; 1,49
VTE relateret død	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % konfidensinterval	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Død uanset årsag	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % konfidensinterval	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne

I 2 randomiserede, dobbeltblinde, parallelgruppe-studier indgik tidligere antikoagulansbehandlede patienter. I RE-MEDY, som er et warfarinkontrolleret studie, indgik patienter tidligere behandlet i 3 til 12 måneder og med behov for yderligere antikoagulansbehandling og i RE-SONATE, som er et placebokontrolleret studie, indgik patienter tidligere behandlet i 6 til 18 måneder med vitamin-K-antagonist.

Formålet med RE-MEDY-studiet var at sammenligne virkning og sikkerhed af oral dabigatranetexilat (150 mg 2 gange dagligt) med warfarin (behandlingsmål for INR: 2,0-3,0) ved langtidsbehandling og forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE. I alt randomiseredes 2.866 patienter, og 2.856 patienter blev behandlet. Varigheden af dabigatranetexilat-behandlingen varierede fra 6 til 36 måneder (median 535,0 dage). Patienter randomiseret til warfarin var i det terapeutiske interval (INR 2,0-3,0) i en mediantid på 64,9 %.

RE-MEDY viste, at behandling med dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt er non-inferior i forhold til warfarin; non-inferioritetsmargin: 2,85 for *hazard* ratio og 2,8 i risiko-forskel.

Tabel 28: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) indtil afslutning af perioden efter behandling for RE-MEDY-studiet.

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Behandlede patienter	1.430	1.426
Recidiverende symptomatisk VTE og VTE-relateret død	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
<i>Hazard</i> ratio vs warfarin (95 % konfidensinterval)	1,44 (0,78; 2,64)	
Non-inferioritetsmargin	2,85	
Patienter med bivirkning ved 18 måneder	22	17
Samlet risiko ved 18 måneder (%)	1,7	1,4
Risikoforskel vs. warfarin (%)	0,4	
95 % konfidensinterval		
Non-inferioritetsmargin	2,8	
Sekundære virkningsendepunkter		
Recidiverende symptomatisk VTE og død uanset årsag	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % konfidensinterval	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatisk DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % konfidensinterval	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatisk LE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % konfidensinterval	0,34; 1,28	0,11; 0,82
VTE-relateret død	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Død uanset årsag	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % konfidensinterval	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Formålet med RE-SONATE-studiet var at vurdere dabigatranetexilats superioritet versus placebo ved forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE hos patienter tidligere behandlet med VKA i 6 til 18 måneder. Den tilsigtede behandling var 6 måneders dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt uden behov for monitorering.

RE-SONATE viste, at dabigatranetexilat var superior overfor placebo til forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT/LE inklusive uforklarlig død i behandlingsperioden ($p < 0,0001$), med en risikoreduktion på fra 5,6 % til 0,4 % (relativ risikoreduktion på 92 % baseret på *hazard* ratio). Alle sekundære analyser og sensitivitetsanalyser af det primære endepunkt og alle sekundære endepunkter viste, at dabigatranetexilat var superior overfor placebo.

RE-SONATE-studiet inkluderede en opfølgende observationsperiode på 12 måneder efter endt behandling. Virkningen af dabigatranetexilat blev fastholdt, indtil opfølgningen var færdig, hvilket indikerer, at der efterfølgende var en virkning af dabigatranetexilat i 12 måneder. Der blev ikke observeret nogen *rebound*-effekt. Ved afslutningen af observationsperioden havde 6,9 % af de dabigatranbehandlede patienter haft en VTE mod 10,7 % af patienterne i placebogruppen (*hazard* ratio 0,61 (95 % CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tabel 29: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) indtil afslutningen af perioden efter behandling for RE-SONATE studiet.

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Placebo
Behandlede patienter	681	662
Recidiverende symptomatisk VTE og VTE-relateret død	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
<i>Hazard</i> ratio vs. placebo (95 % konfidensinterval)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-værdi for superioritet	< 0,0001	
Sekundære virkningsendepunkter		
Recidiverende symptomatisk VTE og død uanset årsag	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % konfidensinterval	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatisk DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % konfidensinterval	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatisk LE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,82	1,16; 3,52
VTE-relateret død	0 (0)	0 (0)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Uforklarlig død	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Død uanset årsag	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Kliniske studier med forebyggelse af tromboemboli hos patienter med kunstige hjerteklapper

Et fase II-studie undersøgte dabigatranetexilat og warfarin hos i alt 252 patienter, som enten for nylig havde fået udskiftet en hjerteklap (dvs. i forbindelse med det aktuelle hospitalsophold) eller hos patienter, der for mere end 3 måneder siden har fået udskiftet en hjerteklap. Der blev observeret flere tromboemboliske hændelser (hovedsageligt apopleksi og symptomatisk/asymptomatisk kunstig hjerteklaptrombose) og flere blødningstilfælde ved behandling med dabigatranetexilat end med warfarin. Hos de nyligt opererede patienter blev der overvejende set alvorlige blødninger som hæmoragiske perikardie-effusioner, specielt hos patienter, som startede behandling med dabigatranetexilat hurtigt (på dag 3) efter udskiftning af hjerteklap (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Kliniske studier med forebyggelse af VTE ved større led-alloplastikoperationer

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder dabigatranetexilat i alle undergrupper af den pædiatriske population for indikationen primær forebyggelse af VTE hos patienter efter elektiv hofte- eller knæalloplastik og indikationen forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter

DIVERSITY-studiet blev udført for at påvise dabigatranetexilats virkning og sikkerhed sammenlignet med behandlingsstandarden for VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år. Studiet blev udført som et *open-label*, randomiseret, parallelgruppe, non-inferioritetsstudie. De inkluderede patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten en aldersrelevant formulering (kapsler, overtrukket granulat eller oral opløsning) af dabigatranetexilat (doser justeret efter alder og vægt) eller standardbehandlingen, der bestod af lavmolekylære hepariner (LMWH) eller vitamin-K-antagonister (VKA) eller fondaparinux (1 patient på 12 år). Det primære endepunkt var et sammensat endepunkt af patienter med komplet trombeopløsning, frihed for recidiverende VTE og frihed for mortalitet i forbindelse med VTE. Eksklusionskriterierne omfattede aktiv meningitis, encefalitis og intrakraniell absces.

Der var i alt 267 randomiserede patienter. Af disse blev 176 patienter behandlet med dabigatranetexilat og 90 patienter blev behandlet med standardbehandlingen (1 randomiseret patient blev ikke behandlet).

168 patienter var fra 12 til <18 år, 64 patienter 2 til <12 år og 35 patienter var <2 år.

Af de 267 randomiserede patienter opfyldte 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilatgruppen og 38 patienter (42,2 %) i standardbehandlingsgruppen kriterierne for det sammensatte, primære endepunkt (komplet trombeopløsning, frihed for recidiverende VTE og frihed for mortalitetsrelateret VTE). Den tilsvarende rateforskel viste non-inferioritet af dabigatranetexilat i forhold til standardbehandlingen. Generelt set var resultaterne konsistente på tværs af subgrupperne: der var ingen signifikante forskelle i behandlingsvirkning for subgrupper efter alder, køn, region og tilstedeværelse af visse risikofaktorer. For de tre forskellige aldersgrupper var andelen af patienter, der opfyldte det primære virkningsendepunkt i henholdsvis dabigatranetexilat- og standardbehandlingsgrupperne 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) for patienter fra fødsel til <2 år, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) for patienter i alderen 2 til <12 år, og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) for patienter i alderen 12 til <18 år.

Der blev rapporteret om alvorlige blødninger for 4 patienter (2,3 %) i dabigatranetexilatgruppen og 2 patienter (2,2 %) i standardbehandlingsgruppen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i tidspunktet for første alvorlige blødning. 38 patienter (21,6 %) i dabigatranetexilatgruppen og 22 patienter (24,4 %) i standardbehandlingsgruppen havde blødninger, de fleste kategoriserede som mindre. Det kombinerede endepunkt med alvorlig blødning (MBE) eller klinisk relevant ikke-alvorlig (CRNM) blødning (ved behandling) blev rapporteret for 6 (3,4 %) patienter i dabigatranetexilatgruppen og 3 patienter (3,3 %) i standardbehandlingsgruppen.

Der blev udført et *open-label*, enkeltgruppe, prospektivt kohorte, multicenter, fase III-sikkerhedsstudie (1160.108) for at vurdere sikkerheden ved dabigatranetexilat til forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år. Patienter, der havde brug for yderligere antikoagulation grundet tilstedeværelsen af en klinisk risikofaktor efter at have fuldført den indledende behandling mod bekræftet VTE (i mindst 3 måneder) eller efter at have fuldført DIVERSITY-studiet, kunne inkluderes i studiet. Egnede patienter fik alders- og vægtjusterede doser af en aldersrelevant formulering (kapsler, overtrukket granulat eller oral opløsning) af dabigatranetexilat, indtil den kliniske risikofaktor forsvandt, eller op til maksimalt 12 måneder. Studiets primære endepunkter omfattede recidiv af VTE, alvorlige og mindre blødningstilfælde og mortaliteten (generelt og relateret til trombotiske eller trombeemboliske hændelser) efter 6 og 12 måneder. Resultaterne blev vurderet af en uafhængig og blindet evalueringskomité. I alt blev 214 patienter inkluderet i studiet; blandt dem 162 patienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til <18 år), 43 patienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til <12 år) og 9 patienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til <2 år). I behandlingsperioden oplevede 3 patienter (1,4 %) en recidiverende VTE bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder efter behandlingsstart. Blødningstilfælde bekræftet ved evaluering i behandlingsperioden blev rapporteret for 48 patienter (22,5 % inden for de første 12 måneder. Størstedelen af blødningstilfældene var mindre. Hos 3 patienter (1,4 %) opstod der en alvorlig blødningshændelse bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder. For 3 patienter (1,4 %) blev der rapporteret en CRNM-blødning bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder. Der opstod ingen dødsfald under behandlingen. I behandlingsperioden udviklede 3 patienter (1,4 %) posttrombotisk syndrom (PTS) eller oplevede en forværring af PTS inden for de første 12 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration omdannes dabigatranetexilat hurtigt og fuldstændigt til den i plasma aktive form dabigatran. Den væsentligste metaboliske reaktion er en spaltning ved esterasekatalyseret hydrolyse af prodruget dabigatranetexilat til det aktive stof dabigatran. Den absolutte biotilgængelighed af dabigatran efter oral indtagelse af dabigatranetexilat var ca. 6,5 %.

Efter oral administration af dabigatranetexilat til raske frivillige er den farmakokinetiske profil for dabigatran i plasma karakteriseret ved en hurtig plasmakoncentration og C_{\max} opnås inden for 0,5-2,0 timer efter administration.

Absorption

Et absorptionsstudie påviste, at absorptionen af dabigatranetexilat 1-3 timer efter afsluttet operation, var relativt langsom sammenlignet med det, man så hos raske frivillige. Studiet viste tillige en jævn plasmakoncentrationstids-kurve uden store stigninger i den maksimale plasmakoncentration. C_{\max} blev opnået 6 timer efter administration i den postoperative fase pga. medvirkende faktorer såsom anæstesi, gastrointestinal parese og kirurgiske eftervirkninger, uafhængigt af den orale lægemiddelformulering. Et andet studie viste, at langsom og forsinket absorption normalt kun ses på operationsdagen. De efterfølgende dage er absorptionen af dabigatran hurtig med C_{\max} opnået 2 timer efter lægemiddeladministration.

Mad påvirker ikke biotilgængeligheden af dabigatranetexilat, men forsinker tiden til maksimal plasmakoncentration med 2 timer.

C_{\max} og AUC var dosisproportionale.

Den orale biotilgængelighed kan være øget med 75 % efter en enkelt dosis og med 37 % ved *steady state* efter gentagne doser, hvis pellets indtages uden hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-kapselskallen i forhold til indtagelse af en hel kapsel. For at undgå en utilsigtet øget biotilgængelighed af dabigatranetexilat bør HPMC-kapslerne derfor altid indtages uåbnede (se pkt. 4.2.).

Fordeling

Det er blevet observeret, at proteinbinding af dabigatran er lav (34-35 %) og koncentrationsuafhængig. Fordelingsvolumen var 60-70 l, hvilket overstiger mængden af den samlede kropsvæske og antyder en moderat vævsfordeling af dabigatran.

Biotransformation

Dabigatrans metabolisme og udskillelse blev undersøgt hos raske, mænd efter en enkelt intravenøs dosis radioaktivt mærket dabigatran. Efter en intravenøs dosis blev radioaktiviteten stammende fra dabigatran primært udskilt med urinen (85 %). Udskillelse gennem fæces udgjorde 6 % af den administrerede dosis. 168 timer efter administration lå genindvindingen af den samlede radioaktivitet på 88-94 % af den administrerede dosis.

Dabigatran konjugeres under dannelse af farmakologisk aktive acylglucuronider. Der findes fire positionelle isomerer, 1-O, 2-O, 3-O og 4-O-acylglucuronid, som hver tegner sig for mindre end 10 % af den samlede dabigatran i plasma. Kun med meget sensitive analytiske metoder kunne der identificeres spor af andre metabolitter. Dabigatran udskilles primært i uændret form med urinen med en hastighed på ca. 100 ml/min, svarende til den glomerulære filtrationshastighed.

Elimination

Plasmakoncentrationer for dabigatran viste et biekspontielt fald med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 11 timer hos raske ældre. Efter flere doser observeredes en terminal halveringstid på ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges ved nedsat nyrefunktion, som vist i tabel 30.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I fase I-studier var eksponering (AUC) af dabigatran efter oral administration af dabigatranetexilat ca. 2,7 gange højere hos voksne frivillige med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 ml/min) end hos dem uden nedsat nyrefunktion.

Hos nogle få voksne frivillige med svært nedsat nyrefunktion (CrCL 10-30 ml/min) var eksponeringen (AUC) for dabigatran ca. 6 gange højere og halveringstiden ca. 2 gange længere end det, man så hos en population uden nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Tabel 30: Halveringstid for total dabigatran hos raske og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Glomerulær filtrationshastighed (CrCL) [ml/min]	gMean (gCV %; range) halveringstid [h]
>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)

Derudover blev dabigatraneksponering (ved *trough* og *peak*) vurderet i et prospektivt, *open-label*, randomiseret, farmakokinetisk studie hos NVAF-patienter med svært nedsat nyrefunktion (defineret som kreatininclearance [CrCL] 15-30 ml/min), der fik dabigatranetexilat 75 mg to gange dagligt.

Dette behandlingsregime førte til en geometrisk gennemsnitlig *trough*-koncentration på 155 ng/ml (gCV 76,9 %), målt straks før administration af den næste dosis, og til en geometrisk gennemsnitlig *peak*-koncentration på 202 ng/ml (gCV 70,6 %), målt to timer efter administration af den sidste dosis.

Elimination af dabigatran ved hæmodialyse blev undersøgt hos 7 voksne patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) uden atrieflimren. Dialysen blev udført med en dialysatgennemstrømningshastighed på 700 ml/min, var af fire timers varighed og med en blodgennemstrømningshastighed på enten 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Dette resulterede i en reduktion af dabigatrankoncentrationerne på henholdsvis 50 % og 60 %. Mængden af aktivt stof, der fjernes ved dialyse, er proportional med blodgennemstrømningshastigheden op til en blodgennemstrømningshastighed på 300 ml/min. Dabigatrans antikoagulationsaktivitet aftog med faldende plasmakoncentration, og proceduren havde ingen indvirkning på de farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold.

Den mediane CrCL i RE-LY var 68,4 ml/min. Hos næsten halvdelen (45,8 %) af RE-LY patienterne var CrCL >50- <80 ml/min. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 ml/min) havde i gennemsnit mellem 2,29 gange og 1,81 gange højere præ- og post-dosis dabigatran-plasmakoncentrationer, i forhold til patienter uden nedsat nyrefunktion (CrCL ≥80 ml/min).

Den mediane CrCL i RE-COVER-studiet var 100,3 ml/min. 21,7 % af patienterne havde let nedsat nyrefunktion (CrCL >50- <80 ml/min), og 4,5 % havde moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 ml/min). Patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion havde ved *steady state* gennemsnitligt henholdsvis 1,7 gange og 3,4 gange højere dabigatran-*trough*-koncentration sammenlignet med patienter med CrCL >80 ml/min. Tilsvarende værdier for CrCL sås i RE-COVER II.

Den mediane CrCL i RE-MEDY- og RE-SONATE-studiene var henholdsvis 99,0 ml/min og 99,7 ml/min. Henholdsvis 22,9 % og 22,5 % af patienterne havde CrCL >50- <80 ml/min, og henholdsvis 4,1 % og 4,8 % havde CrCL mellem 30 og 50 ml/min i RE-MEDY- og RE-SONATE-studierne.

Ældre

Specifikke farmakokinetiske fase I-studier viste, at hos ældre er AUC 40-60 % større og C_{max} mere end 25 % højere end hos unge.

Alderens indflydelse på dabigatrans kinetik blev bekræftet i RE-LY-studiet med en cirka 31 % højere *trough*-koncentration for patienter ≥ 75 år og med omkring 22 % lavere *trough*-koncentration hos patienter < 65 år sammenlignet med patienter mellem 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Man så ingen ændring i dabigatran-eksponering hos 12 voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) sammenlignet med 12 kontrolpersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

Vægt

For voksne patienter, der vejer > 100 kg, var *trough*-koncentrationen 20 % lavere sammenlignet med voksne patienter på 50-100 kg. De fleste patienter (80,8 %) vejede ≥ 50 -100 kg, og for dem sås ingen klar forskel (se pkt. 4.2 og 4.4). For voksne patienter < 50 kg er kun begrænsede data tilgængelige.

Køn

Hos kvinderne i det primære VTE-forebyggelsesstudie sås, at eksponeringen for aktivt stof var ca. 40-50 % højere – der anbefales ingen dosisjustering. Hos kvindelige AF-patienter måltes i gennemsnit 30 % højere *trough* og post-dosis koncentrationer. Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 4.2).

Etnisk oprindelse

Der er ikke observeret klinisk relevante etniske forskelle i dabigatrans kinetik eller dynamik mellem kaukasiske, afro-amerikanske, latin-amerikanske, japanske eller kinesiske patienter.

Pædiatrisk population

Oral administration af dabigatranetexilat i henhold til den protokoldefinerede doseringsalgoritme resulterede i eksponering inden for intervallet, der blev observeret hos voksne med DVT/LE. Baseret på den poolede analyse af farmakokinetiske data fra studierne DIVERSITY og 1160.108, var de observerede geometrisk gennemsnitlige *trough*-eksponeringer 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml og 99,1 ng/ml hos henholdsvis 0 til < 2 -årige, 2 til < 12 -årige og 12 til < 18 -årige pædiatriske VTE-patienter.

Farmakokinetiske interaktioner

In vitro-interaktionsstudier viste ingen hæmning eller induktion af de vigtigste isoenzymer af cytokrom P450. Dette er bekræftet i *in vivo*-studier med raske frivillige, som ikke viste interaktion mellem dabigatran og følgende aktive stoffer: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-gp-transporterinteraktion) og diclofenac (CYP2C9).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet.

De virkninger, der blev observeret i de udførte studier af toksicitet efter gentagne doser skyldtes dabigatrans kraftige farmakodynamiske effekt.

Der blev observeret en påvirkning af fertiliteten hos hundyr ved et fald i implantationer og en øgning i præimplantationstab ved 70 mg/kg (5 gange plasmaeksponeringen hos patienter). Hos rotter og kaniner sås et

fald i fostervægt og levedygtighed samt en stigning i foster-variation ved doser, der var toksiske for moderdyret (5 til 10 gange plasmaeksposeringen hos patienterne). I det præ- og postnatale studie sås en stigning i fostermortalitet ved doser, der var toksiske for moderdyret (en dosis, der svarer til en plasmaeksposering 4 gange højere end observeret hos patienter).

I et toksicitetsstudie udført med unge Han Wistar-rotter, blev mortalitet forbundet med blødningstilfælde ved lignende eksponeringer, hvor blødning sås hos voksne dyr. Hos både voksne og unge rotter anses mortalitet at være forbundet med dabigatrans overdrevne farmakologiske aktivitet i forbindelse med anvendelsen af mekanisk kraft under dosering og håndtering. Data fra toksicitetsstudiet med unge dyr indikerede hverken en øget sensitivitet for toksicitet eller nogen som helst specifik toksicitet for unge dyr.

Der var ingen tegn på tumorigent potentiale i livslange studier med mus og rotter ved dabigatrandoser op til maks. 200 mg/kg.

Den aktive del af dabigatranetexilatmesilat, dabigatran, nedbrydes ikke i miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Vinsyre (E334)

Hypromellose (E464)

Talcum (E553b)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselskal

Titandioxid (E171)

Hypromellose (E464)

Sort tryksværte

Shellac (E904)

Propylenglycol (E1520)

Sort jernoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

Beholder: Efter anbrud: 60 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

OPA/Alu/tørremiddel PE-PET/Alu/PE-blistre med 10, 30, 60, 100 eller 180 hårde kapsler i en karton.

OPA/Alu/tørremiddel PE-PET/Alu/PE perforerede enkeltdosis-blistre med 10×1, 30×1, 60×1, 100×1 og 180×1 hårde kapsler i en karton.

Polypropylenbeholder med børnesikret låg indeholdende 60 hårde kapsler i en karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/007
EU/1/22/1665/008
EU/1/22/1665/009
EU/1/22/1665/010
EU/1/22/1665/011
EU/1/22/1665/012
EU/1/22/1665/013
EU/1/22/1665/014
EU/1/22/1665/015
EU/1/22/1665/016
EU/1/22/1665/026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. maj 2023.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 150 mg, hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder dabigatranetexilatmesilat svarende til 150 mg dabigatranetexilat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Størrelse "0" (ca. 22 × 8 mm) kapsel med hvid, uigennemsigtig hætte påtrykt "MD" og hvid uigennemsigtig underdel påtrykt "150" med sort blæk. Kapslen indeholder en blanding af hvide til lysegule farvede pellets og lysegult granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren (NVAf) og med en eller flere risikofaktorer, såsom tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), alder ≥ 75 år, hjertesvigt (NYHA-klasse ≥ 2), diabetes mellitus eller hypertension.

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne.

Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter fra det tidspunkt, hvor barnet er i stand til at synke blød mad, til under 18 år gamle.

For aldersrelevante doseringsformer, se pkt. 4.2.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dabigatran etexilate Accord hårde kapsler kan anvendes til voksne og pædiatriske patienter i alderen 8 år eller ældre, som kan synke kapslerne hele. Andre farmaceutiske formuleringer være mere passende til administration til denne population, såsom overtrukket granulat, der kan anvendes til børn under 12 år, så snart barnet kan synke blød mad.

Når der skiftes mellem formuleringerne, er det muligt, at den ordinerede dosis skal ændres. Dosen, der er angivet i den relevante formuleringens doseringstabel, skal ordineres baseret på barnets vægt og alder.

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAf med en eller flere risikofaktorer (SPAF - stroke prevention in atrial fibrillation)

Behandling af DVT og LE samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

De anbefalede doser af dabigatranetexilat for indikationerne SPAF, DVT og LE vises i tabel 1.

Tabel 1: Dosisanbefalinger for SPAF, DVT og LE

	<u>Dosisanbefaling</u>
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF - <i>stroke prevention in atrial fibrillation</i>)	300 mg dabigatranetexilat som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt
Behandling af DVT og LE samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)	300 mg dabigatranetexilat som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt efter forudgående parenteral antikoagulansbehandling i mindst 5 dage
<u>Anbefalet dosisreduktion</u>	
Patienter i alderen ≥ 80 år	Daglig dosis på 220 mg dabigatranetexilat som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt
Patienter, som samtidigt får verapamil	
<u>Dosisreduktion til overvejelse</u>	
Patienter fra 75-80 år	Daglig dosis på 300 mg eller 220 mg dabigatranetexilat skal vælges baseret på en individuel vurdering af den tromboemboliske risiko og blødningsrisikoen
Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min)	
Patienter med gastritis, øsofagitis or gastroøsofageal reflux	
Andre patienter med en øget blødningsrisiko	

Den anbefalede dosering af dabigatranetexilat på 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt til DVT/LE er ikke undersøgt i kliniske studier, men baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser. Se nedenfor samt pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2.

Ved intolerans for dabigatranetexilat, bør patienterne instrueres i straks at kontakte deres behandlende læge for at blive omstillet til alternative behandlingsmuligheder for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli i forbindelse med atrieflimren eller for DVT/LE.

Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling med dabigatranetexilat

Alle patienter og især ældre (>75 år), da nedsat nyrefunktion kan forekomme hyppigt i denne aldersgruppe:

- Før påbegyndelse af behandling med dabigatranetexilat bør nyrefunktionen vurderes ved beregning af kreatininclearance (CrCL) for at ekskludere patienter med svært nedsat nyrefunktion (dvs. CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Under behandlingen bør nyrefunktionen også vurderes, hvis der er mistanke om fald i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller i tilfælde af samtidig behandling med visse lægemidler).

Yderligere krav hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion og hos patienter over 75 år:

- Under behandling med dabigatranetexilat bør nyrefunktionen vurderes mindst en gang årligt eller oftere, hvis der opstår kliniske situationer med mistanke om, at der kan indtræde et fald eller en forringelse i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller ved samtidig behandling med visse lægemidler).

Metoden, der skal anvendes til at estimere nyrefunktionen (CrCL i ml/min), er Cockcroft-Gault-metoden.

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden af dabigatranetexilat for indikationerne SPAF, DVT og LE vises i tabel 2.

Tabel 2: Behandlingsvarighed for SPAF og DVT/LE

<u>Indikation</u>	<u>Behandlingsvarighed</u>
SPAF	Behandlingen skal fortsættes på lang sigt.
DVT/LE	Behandlingsvarigheden skal individualiseres efter nøje vurdering af behandlingsfordele i forhold til risikoen for blødninger (se pkt. 4.4). Ved korte behandlingsforløb (mindst 3 måneder) baseres det på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig operation, traume, immobilisering) og ved længerevarende behandlingsforløb mod permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Glemt dosis

En glemt dosis dabigatranetexilat kan tages op til 6 timer før næste planlagte doseringstidspunkt. Fra 6 timer før næste planlagte dosis skal den glemte dosis ikke tages.

Der må ikke tages dobbeltdosis som erstatning for glemte, enkelte doser.

Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat må ikke seponeres uden medicinsk rådgivning. Patienterne skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis de udvikler gastrointestinale symptomer, såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

Behandlingsskift

Fra behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulans:

Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatranetexilat til en parenteral antikoagulans (se pkt. 4.5).

Fra parenteral antikoagulans til dabigatranetexilat:

Den parenterale antikoagulans bør seponeres, og dabigatranetexilat bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste dosis af den anden behandling, eller samtidig med seponering ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra dabigatranetexilat til vitamin-K-antagonist (VKA):

Starttidspunkt for VKA bør justeres baseret på CrCL:

- CrCL ≥ 50 ml/min, VKA bør startes 3 dage før ophør med dabigatranetexilat
- CrCL ≥ 30 -<50 ml/min, VKA bør startes 2 dage før ophør med dabigatranetexilat

Måling af den internationale normaliserende ratio (INR) vil bedre afspejle VKAs effekt mindst 2 dage efter, dabigatranetexilat er blevet seponeret, idet dabigatranetexilat kan påvirke INR. Indtil da bør INR-værdier tolkes med forsigtighed.

Fra vitamin-K-antagonist (VKA) til dabigatranetexilat:

Behandling med VKA stoppes. Dabigatranetexilat-behandling startes når INR er $< 2,0$.

Kardiovertering (SPAF)

Patienter kan forblive på dabigatranetexilat i forbindelse med kardiovertering.

Kateterablation for atrieflimren (SPAF)

Der kan udføres kateterablation hos patienter, der får behandling med dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt. Det er ikke nødvendigt at pausere behandlingen med dabigatranetexilat (se pkt. 5.1).

Perkutan koronar intervention (PCI) med stenting (SPAF)

Patienter med non-valvulær atrieflimren, der gennemgår PCI med stenting, kan behandles med dabigatranetexilat i kombination med trombocythæmmende midler, efter der er opnået hæmostase (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

Ældre

For dosismodifikationer hos denne population, se tabel 1 ovenfor.

Patienter med risiko for blødning

Patienter med øget blødningsrisiko (se pkt. 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2) bør klinisk nøje overvåges (for tegn på blødning eller anæmi). Dosisjustering bør besluttes efter vurdering af de potentielle fordele og risici for den enkelte patient (se tabel 2 ovenfor). En koagulationstest (se pkt. 4.4) kan hjælpe til at identificere patienter med øget blødningsrisiko som følge af høj dabigatraneksponering. Når for høj dabigatraneksponering er identificeret hos patienter med høj risiko for blødning, anbefales en reduceret dosis på 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt. Ved klinisk relevant blødning, skal behandlingen afbrydes.

For patienter med gastritis, øsofagitis, eller gastroøsofageal reflux kan en dosisreduktion overvejes, grundet forhøjet risiko for alvorlig gastrointestinal blødning (se tabel 1 ovenfor og pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Behandling med dabigatranetexilat er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL <30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCL 50-≤80 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-50 ml/min) er den anbefalede dosis af dabigatranetexilat også 300 mg som 1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt. Til patienter med høj blødningsrisiko bør dosisreduktion af dabigatranetexilat til 220 mg som 1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2) overvejes. Tæt klinisk overvågning anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Samtidig behandling med dabigatranetexilat og svage til moderate P-glykoprotein (P-gp)-inhibitorer, dvs. amiodaron, kinidin eller verapamil

Ingen dosisreduktion er nødvendig ved samtidig behandling med amiodaron eller kinidin (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Der anbefales en dosisreduktion til patienter, der samtidig får verapamil (se tabel 1 ovenfor og pkt. 4.4 og 4.5). I denne situation bør dabigatranetexilat og verapamil tages på samme tid.

Vægt

Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 5.2), men for patienter med en kropsvægt <50 kg anbefales tæt klinisk overvågning (se pkt. 4.4).

Køn

Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende dabigatranetexilat hos den pædiatriske population til indikationen forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli ved NVAf.

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter

Behandlingen af VTE hos pædiatriske patienter skal påbegyndes efter forudgående parenteral antikoagulationsbehandling i mindst 5 dage. Til forebyggelse af recidiverende VTE skal behandlingen påbegyndes efter tidligere behandling.

Dabigatranetexilat kapsler skal tages to gange dagligt, én dosis om morgenen og én dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Intervallet mellem doseringer skal være så tæt på 12 timer som muligt.

Den anbefalede dosis af dabigatranetexilat-kapsler er baseret på patientens vægt og alder som vist i tabel 3. Dosen skal justeres i henhold til vægt og alder efterhånden som behandlingen skrider frem.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for vægt- og alderskombinationer, der ikke er anført i doseringstabellen.

Tabel 3: Enkeltdosis og samlet daglig dosis dabigatranetexilat i milligram (mg) efter patientens vægt i kilo (kg) og alder i år

<u>Vægt-/alderskombinationer</u>		<u>Enkeltdosis</u>	<u>Samlet daglig dosis</u>
<u>Vægt i kg</u>	<u>Alder i år</u>	<u>i mg</u>	<u>i mg</u>
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, der kræver kombinationer af flere end én kapsel:

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

Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling

Før påbegyndelse af behandlingen bør den estimerede glomerulære filtrationshastighed (eGFR) estimeres vha. Schwartz' formel (metode anvendt til vurdering af kreatinin, som skal kontrolleres af det lokale laboratorium).

Behandling med dabigatranetexilat er kontraindiceret hos pædiatriske patienter med eGFR <50 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.3).

Patienter med eGFR >50 ml/min/1,73 m² bør behandles med dosen i henhold til tabel 3.

Under behandlingen bør nyrefunktionen vurderes i visse kliniske situationer, hvis der er formodning om, at der kunne indtræde et fald eller en forringelse i nyrefunktionen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering eller ved samtidig behandling med visse lægemidler, osv.).

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden skal individualiseres baseret på benefit/risk-vurderingen (se pkt. 4.4).

Glemte dosis

En glemt dosis dabigatranetexilat kan tages op til 6 timer før næste planlagte doseringstidspunkt. Fra 6 timer før næste planlagte dosis skal den glemte dosis ikke tages.

Der må aldrig tages en dobbeltdosis som erstatning for glemte, enkelte doser.

Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat må ikke seponeres uden medicinsk rådgivning. Patienterne eller deres omsorgspersoner skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis patienten udvikler gastrointestinale symptomer, såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

Behandlingsskift

Fra behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulant:

Det anbefales, at man venter 12 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatranetexilat til en parenteral antikoagulant (se pkt. 4.5).

Fra parenteral antikoagulant til dabigatranetexilat:

Den parenterale antikoagulant bør seponeres, og dabigatranetexilat bør startes 0-2 timer før det planlagte tidspunkt for næste dosis af den anden behandling, eller samtidig med seponering ved kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Fra dabigatranetexilat til vitamin-K-antagonist (VKA):

Patienter skal startes på VKA 3 dage før seponering af dabigatranetexilat.

Da dabigatranetexilat kan påvirke den internationale normaliserende ratio (INR), vil INR først efter mindst 2 dage efter seponering af dabigatranetexilat bedre afspejle VKAs effekt. Indtil da bør INR-værdier tolkes med forsigtighed.

VKA til dabigatranetexilat:

Behandling med VKA bør stoppes. Dabigatranetexilat kan administreres når INR er $\leq 2,0$.

Administration

Dette lægemiddel er til oral anvendelse.

Kapslerne kan tages sammen med eller uden mad. Kapslemler skal synkes hele med et glas vand for at lette passagen til mavesækken.

Patienterne bør informeres om, at kapslerne ikke må åbnes, da dette kan øge risikoen for blødning (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) hos voksne patienter
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ hos pædiatriske patienter
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand, der betragtes som en betydende risikofaktor for en alvorlig blødning. Dette kan inkludere aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmærsskade, nylig hjerne-, rygmærss- eller øjenoperation,

- nylig intrakraniel blødning, øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse malformationer, vaskulære aneurismer eller alvorlige intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter
- Samtidig behandling med en anden antikoagulant, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylær heparin (enoxaparin, dalteparin osv.), heparinderivater (fondaparinux osv.), oral antikoagulant (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.) undtagen under specifikke omstændigheder. Disse er ved skift af antikoagulantbehandling (se pkt. 4.2), når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt venekateter eller arteriekateter, eller når UFH gives under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.5)
- Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at påvirke overlevelsen
- Samtidig behandling med de følgende potente P-gp-inhibitorer: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron eller fastdosiskombinationen glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Kunstige hjerteklapper, der kræver behandling med antikoagulant (se pkt. 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risiko for blødning

Dabigatranetexilat bør anvendes med forsigtighed ved tilstande med en øget risiko for blødning eller ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen ved at hæmme trombocyttaggregationen. Blødning kan forekomme uden specifikt fokus under behandling. Et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk bør føre til udredning for en evt. blødningskilde.

For voksne patienter med livstruende eller ukontrolleret blødning, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke dabigatrans antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot idarucizumab tilgængelig. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran. Hos voksne patienter er frisk fuldblod eller frisk frossen plasma, koagulationsfaktor-koncentrater (aktiveret eller ikke-aktiveret), rekombinant-faktor VIIa eller trombocyt-koncentrater andre muligheder (se også pkt. 4.9).

I kliniske studier var dabigatranetexilat forbundet med en højere frekvens af alvorlig gastrointestinal blødning. En øget risiko blev observeret hos ældre (≥ 75 år) for dosisprogrammet med 150 mg to gange dagligt. Yderligere risikofaktorer (se også tabel 4) omfatter samtidig medicinering med trombocyttaggregationshæmmere, såsom clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), samt tilstedeværelsen af øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal reflux.

Risikofaktorer

I tabel 4 er anført faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

Tabel 4: Faktorer, der kan øge blødningsrisikoen.

	Risikofaktor
Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 år
Faktorer, der øger dabigatran-plasmaniveauet	Betydende: <ul style="list-style-type: none">• Moderat nedsat nyrefunktion hos voksne patienter (30-50 ml/min CrCL)• Potente P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.3 og 4.5)• Samtidig administration af svage til moderate P-gp-inhibitorer (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og ticagrelor, se pkt. 4.5) Mindre betydende: <ul style="list-style-type: none">• Lav legemsvægt (<50 kg) hos voksne patienter
Farmakodynamiske interaktioner (se pkt. 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• ASA og andre trombocyttaggregationshæmmere, såsom clopidogrel• NSAID• SSRI eller SNRI• Andre lægemidler, der kan påvirke hæmostasen
Sygdomme / procedurer med særlig blødningsrisiko	<ul style="list-style-type: none">• Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser• Trombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekter• Nylig biopsi, større traume• Bakteriel endokarditis• Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks

Data for voksne patienter <50 kg er begrænsede (se pkt. 5.2).

Samtidig anvendelse af dabigatranetexilat med P-gp-hæmmere er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter, men kan øge risikoen for blødning (se pkt. 4.5).

Forsigtighedsregler og behandling af blødningsrisiko

For behandling af blødningskomplikationer, se også pkt. 4.9.

Benefit-risk-vurdering

Forekomst af læsioner, tilstande, procedurer og/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID, antitrombotiske midler, SSRI og SNRI, se pkt. 4.5), der i signifikant grad øger risikoen for en alvorlig blødning, kræver en omhyggelig afvejning af fordele og risici. Dabigatranetexilat bør kun gives, hvis fordelene opvejer risikoen for blødning.

Der er begrænsede kliniske data tilgængelige for pædiatriske patienter med risikofaktorer, herunder patienter med aktiv meningitis, encefalitis og intrakraniell absces (se pkt. 5.1). Dabigatranetexilat bør kun gives til disse patienter, hvis de forventede fordele opvejer risikoen for blødning.

Tæt klinisk overvågning

Nøje observation af tegn på blødning eller anæmi anbefales i hele behandlingsperioden, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel 4 ovenfor). Der skal udvises særlig forsigtighed, når dabigatranetexilat administreres sammen med verapamil, amiodaron, kinidin eller clarithromycin (P-gp-inhibitorer), og især, hvis der forekommer blødning, specielt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5).

Nøje observation af tegn på blødning anbefales hos patienter, der samtidigt behandles med NSAID (se pkt. 4.5).

Sponering af dabigatranetexilat

Patienter, som udvikler akut nyresvigt, skal stoppe behandlingen med dabigatranetexilat (se også pkt. 4.3).

I tilfælde af alvorlig blødning skal behandlingen seponeres, og årsagen til blødningen undersøges.

Anvendelsen af den specifikke antidot (idarucizumab) kan overvejes til voksne patienter. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

Brug af protonpumpehæmmere

Administrationen af en protonpumpehæmmer (PPI) kan overvejes, for at forhindre gastrointestinal blødning. Ved behandling af pædiatriske patienter skal anbefalingerne i produktinformationen for protonpumpehæmmere følges.

Koagulationsparametre i laboratoriet

Selvom der ikke generelt er behov for rutinemæssig monitorering af antikoagulation med dette lægemiddel, kan måling af dabigatran-relateret antikoagulation være en hjælp til at detektere for høj eksponering for dabigatran ved tilstedeværelse af yderligere risikofaktorer.

Fortyndet trombintid (dTT), ecarin-koagulationstid (ECT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) kan give nyttig information, men resultaterne skal tolkes med forsigtighed, på grund af variabilitet fra test til test (se pkt. 5.1).

Den internationale normaliserede ratio (INR) er upålidelig hos patienter i behandling med dabigatranetexilat, og der er rapporteret falsk positive INR-stigninger. Derfor bør der ikke foretages INR-måling.

I tabel 5 er anført koagulationstest-grænseværdier ved *trough* (dal-værdi) for voksne patienter, der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko. De respektive grænseværdier for pædiatriske patienter kendes ikke (se pkt. 5.1).

Tabel 5: Koagulationstest-grænseværdier ved *trough* (dal-værdi) for voksne patienter, der kan være forbundet med en øget blødningsrisiko.

Test (<i>trough</i> -værdi)	Indikation
	SPAF og DVT/LE
dTT [ng/ml]	>200
ECT [× gange øvre normalgrænse]	>3
aPTT [× gange øvre normalgrænse]	>2
INR	Bør ikke udføres

Behandling af akut iskæmisk apopleksi med fibrinolytika

Det kan overvejes at anvende fibrinolytika ved behandling af akut apopleksi, hvis patientens dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger den øvre værdi af det lokalt definerede normalområde (ULN).

Kirurgi og indgreb

Patienter på dabigatranetexilat, der skal opereres eller undergå invasive procedurer, har en øget risiko for blødning. Derfor kan kirurgisk intervention kræve en midlertidig seponering af dabigatranetexilat.

Patienter kan forblive på dabigatranetexilat i forbindelse med kardiovertering. Det er ikke nødvendigt at pausere behandlingen med dabigatranetexilat (150 mg 2 gange dagligt) hos patienter, der gennemgår kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.2).

Der bør udvises forsigtighed, når behandlingen midlertidigt afbrydes pga. interventioner, og graden af antikoagulation bør overvåges. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan udskillelsen af dabigatran være forlænget (se pkt. 5.2). Dette bør tages i betragtning forud for alle procedurer. I sådanne tilfælde kan en koagulerings test (se pkt. 4.4 og 5.1) hjælpe med at afgøre, om hæmostasen stadig er nedsat.

Akutte operationer eller akutte procedurer

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Når det er nødvendigt hurtigt at modvirke den antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab) mod dabigatran tilgængelig for voksne patienter. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

Når dabigatrans virkning reverteres, udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom. Behandling med dabigatranetexilat kan genoptages 24 timer efter administration af idarucizumab, hvis patienten er klinisk stabil, og der er opnået tilstrækkelig hæmostase.

Subakutte operationer/indgreb

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Hvis muligt, bør operation/indgreb udsættes i mindst 12 timer efter sidste dosis. Hvis operation ikke kan udsættes, kan der være en øget risiko for blødning. Blødningsrisikoen skal opvejes mod behovet for akut intervention.

Elektiv kirurgi

Hvis muligt, bør dabigatranetexilat seponeres mindst 24 timer før invasive/kirurgiske procedurer. Det bør overvejes at seponere dabigatranetexilat 2-4 dage før operation hos patienter med øget risiko for blødning eller ved større operationer, hvor komplet hæmostase kan være påkrævet.

Tabel 6 opsummerer seponeringsreglerne før invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter.

Tabel 6: Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter

Nyrefunktion (CrCL i ml/min)	Estimeret halveringstid (timer)	Dabigatranetexilat skal stoppes før elektiv kirurgi	
		Høj blødningsrisiko eller større kirurgisk indgreb	Standardrisiko
≥80	~13	2 dage før	24 timer før
≥50-<80	~15	2-3 dage før	1-2 dage før
≥30-<50	~18	4 dage før	2-3 dage før (>48 timer)

Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for pædiatriske patienter er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7: Seponeringsregler før invasive eller kirurgiske procedurer for pædiatriske patienter

Nyrefunktion (eGFR i ml/min/1,73 m ²)	Stop dabigatran før elektiv kirurgi
> 80	24 timer før
50-80	2 dage før

< 50	Disse patienter er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.3).
------	---

Spinal anæstesi/epidural anæstesi/lumbalpunktur

Procedurer, som f.eks. spinal anæstesi, kan kræve en komplet hæmostatisk funktion.

Der kan være en øget risiko for spinalt eller epiduralt hæmatom i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktur og ved langvarig brug af epidural katetre. Efter fjernelse af et kateter skal der gå mindst 2 timer før administration af den første dosis dabigatranetexilat. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinalt eller epiduralt hæmatom.

Post-operativ fase

Behandling med dabigatranetexilat bør genoptages/startes så hurtigt som muligt efter den invasive procedure eller det kirurgiske indgreb, forudsat at den kliniske situation tillader det, og tilstrækkelig hæmostase er blevet etableret.

Patienter med risiko for blødning eller patienter med risiko for overeksponering, især patienter med nedsat nyrefunktion (se også tabel 4), bør behandles med forsigtighed (se pkt. 4.4 og 5.1).

Patienter med høj risiko for død i forbindelse med operation, og hvor intrinsiske risikofaktorer for udvikling af tromboemboli er til stede

Der er begrænsede data for dabigatranetexilat virkning og sikkerhed i disse patienter, og der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling.

Nedsat leverfunktion

Patienter med forhøjede levertal >2 gange øvre normalgrænse (ULN), var udelukket fra de primære studier. Der er således ingen tilgængelige erfaringer med behandling til denne subpopulation af patienter, hvorfor dabigatranetexilat ikke kan anbefales til denne population. Nedsat leverfunktion eller leversygdom, som forventes at have indvirkning på overlevelsen, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Interaktion med P-gp-induktorer

Plasmakoncentrationen af dabigatran forventes at falde ved samtidig administration med P-gp-induktorer, og bør derfor undgås (se pkt. 4.5 og 5.2).

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK), herunder dabigatranetexilat, anbefales ikke til patienter med tidligere trombose, som er diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom. Navnlig for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulans, anticardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer), kan behandling med DOAK være forbundet med øget forekomst af recidiverende trombotiske hændelser i forhold til behandling med vitamin-K-antagonister.

Myokardieinfarkt (MI)

I fase III-studiet RE-LY (SPAF, se pkt. 5.1) var risikoen for MI overordnet 0,82; 0,81 og 0,64 % pr. år for henholdsvis dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt, dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt og warfarin, en stigning i relativ risiko for dabigatran på 29 % og 27 % i forhold til warfarin. Uanset behandling blev den højeste absolutte risiko for myokardieinfarkt set i de følgende undergrupper og med en sammenlignelig relativ risiko: Patienter med tidligere myokardieinfarkt, patienter ≥ 65 år med enten diabetes

eller koronararteriesygdom, patienter med venstre ventrikel uddrivningsfraktion <40 % og patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter i samtidig behandling med ASA plus clopidogrel eller clopidogrel alene blev desuden set en højere risiko for myokardieinfarkt.

I de 3 aktivt-kontrollerede DVT/LE fase III-studier blev der rapporteret en højere frekvens af MI hos patienter, der fik dabigatranetexilat, end hos dem, der fik warfarin; i de to korterevarende studier RE-COVER and RE-COVER II henholdsvis 0,4 % vs. 0,2 % og i det længerevarende RE-MEDY-studie 0,8 % vs. 0,1 %. Stigningen var statistisk signifikant i sidstnævnte studie ($p = 0,022$).

I RE-SONATE-studiet, som sammenlignede dabigatranetexilat med placebo, var frekvensen af MI 0,1 % for patienter i dabigatranetexilat-armen og 0,2 % for patienter i placebo-armen.

Patienter med aktiv kræft (DVT/LE, pædiatrisk VTE)

Virkning og sikkerhed er ikke klarlagt for DVT/LE-patienter med aktiv kræft. Der er begrænsede data for virkning og sikkerhed for pædiatriske patienter med aktiv kræft.

Pædiatrisk population

For nogle meget specifikke pædiatriske patienter, f.eks. patienter med sygdom i tyndtarmen, hvor absorptionen kan være påvirket, skal det overvejes at anvende et antikoagulerende middel, der administreres parenteralt.

Oplysninger om hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Transporter-interaktioner

Dabigatranetexilat er et substrat for efflukstransporteren P-gp. Samtidig administration af P-gp-inhibitorer (se tabel 8) forventes at resultere i en øget dabigatran plasmakoncentration.

Hvis ikke andet er udtrykkeligt beskrevet, er tæt klinisk overvågning (nøje observation for tegn på blødning eller anæmi) nødvendig, når dabigatran gives samtidig med stærke P-gp-inhibitorer. Dosisreduktioner kan være nødvendige i kombination med nogle P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

Tabel 8: Transporter-interaktioner

P-gp-inhibitorer	
<i>Samtidig anvendelse kontraindiceret (se pkt. 4.3)</i>	
Ketoconazol	Efter en enkelt oral ketoconazoldosis på 400 mg steg $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} for dabigatran med henholdsvis 2,38 og 2,35 gange, og efter gentagne orale doser på 400 mg ketoconazol dagligt med henholdsvis 2,53 og 2,49 gange.
Dronedaron	Ved samtidig behandling med dabigatranetexilat og dronedaron steg $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} for dabigatran henholdsvis ca. 2,4 og 2,3 gange efter gentagen dosering med 400 mg dronedaron to gange dagligt, og ca. 2,1 og 1,9 gange efter en enkelt dosis på 400 mg.
Itraconazol, ciclosporin	Baseret på <i>in vitro</i> -resultater kan der forventes en virkning, som svarer til ketoconazols.
Glecaprevir / pibrentasvir	Samtidig anvendelse af dabigatranetexilat og fastdosiskombinationen af P-gp-hæmmerne glecaprevir/pibrentasvir har vist sig at øge eksponeringen af dabigatran, og kan øge blødningsrisikoen.
<i>Samtidig anvendelse frarådes</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> viser tacrolimus en hæmmende effekt på P-gp, som svarer til effekten af itraconazol og ciclosporin. Samtidig behandling med dabigatranetexilat og tacrolimus er ikke undersøgt klinisk. Dog antyder begrænsede kliniske data med et andet P-gp-substrat (everolimus), at tacrolimus hæmmer P-gp i mindre grad end potente P-gp-inhibitorer.
<i>Forsigtighedsregler ved samtidig anvendelse (se pkt. 4.2 og 4.4)</i>	
Verapamil	<p>C_{max} og AUC af dabigatran øgedes ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat (150 mg) og oral verapamil, men omfanget af denne ændring afhænger af administrationstidspunktet og verapamil formuleringen (se pkt. 4.2 og 4.4).</p> <p>Den største stigning i dabigatraneksponering sås ved første dosis af en verapamilformulering med umiddelbar frigivelse af det aktive stof, givet en time før dabigatranetexilat-indtagelse (stigning i C_{max} med omkring 2,8 gange og i AUC med omkring 2,5 gange). Effekten blev progressivt mindsket ved administration af en verapamilformulering med forlænget frigivelse (stigning i C_{max} med omkring 1,9 gange og i AUC med omkring 1,7 gange) eller administration af flere doser verapamil (stigning i C_{max} med omkring 1,6 gange og i AUC med omkring 1,5 gange).</p> <p>Ved indtagelse af verapamil 2 timer efter indtagelse af dabigatranetexilat, blev der ikke observeret nogen betydningsfuld interaktion (stigning i C_{max} med omkring 1,1 gang og i AUC med omkring 1,2 gange). Dette kan forklares ved, at absorptionen af dabigatran sker inden for 2 timer.</p>
Amiodaron	Ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat og 600 mg amiodaron som enkeltdosis, forblev absorptionsgraden og absorptionshastigheden af amiodaron og dets aktive metabolit DEA praktisk taget uændret. AUC og C_{max} for dabigatran var øget med hhv. ca. 1,6 gange og 1,5 gange. I lyset af den lange halveringstid for amiodaron kan en interaktion forekomme i flere uger efter ophør med amiodaron (se pkt. 4.2 og 4.4).
Kinidin	Dabigatranetexilat blev givet 2 gange dagligt i 3 konsekutive dage, på dag 3 enten alene eller samtidig med kinidin, som blev doseret med 200 mg hver anden time op til i alt 1.000 mg. Ved samtidig administration steg $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ for dabigatran i gennemsnit med henholdsvis 1,53 gange og 1,56 gange (se pkt. 4.2 og 4.4).

Clarithromycin	Hos raske frivillige, blev der observeret en stigning i AUC med omkring 1,19 gange og i C_{\max} med omkring 1,15 gange, når clarithromycin (500 mg 2 gange dagligt) blev givet sammen med dabigatranetexilat.
Ticagrelor	<p>Administration af en enkelt dosis af 75 mg dabigatranetexilat og en initialdosis af ticagrelor på 180 mg førte til en stigning i AUC og C_{\max} for dabigatran på hhv. 1,73 og 1,95 gange. Efter multiple doser af 90 mg ticagrelor 2 gange dagligt blev eksponeringen for dabigatran øget 1,56 og 1,46 gange for hhv. C_{\max} og AUC.</p> <p>Ved samtidig administration af en initialdosis på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatranetexilat (i <i>steady state</i>) steg $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{\max,ss}$ for dabigatran henholdsvis 1,49 gange og 1,65 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Når en initialdosis på 180 mg ticagrelor blev givet 2 timer efter 110 mg dabigatranetexilat (i <i>steady state</i>), blev forøgelsen af dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$ og $-C_{\max,ss}$ reduceret henholdsvis 1,27 gange og 1,23 gange sammenlignet med dabigatranetexilat alene. Denne forskudte indtagelse anbefales ved opstart af ticagrelor med en initialdosis på 180 mg.</p> <p>Ved samtidig behandling med 90 mg ticagrelor to gange dagligt (vedligeholdelsesdosis) og 110 mg dabigatranetexilat steg den justerede dabigatran-$AUC_{\tau,ss}$ og $-C_{\max,ss}$ henholdsvis 1,26 gange og 1,29 gange sammenlignet med dabigatranetexilat givet alene.</p>
Posaconazol	Også posaconazol hæmmer i nogen grad P-gp, men det er ikke undersøgt klinisk. Ved samtidig administration af dabigatranetexilat og posaconazol bør der udvises forsigtighed.
P-gp-induktorer	
<i>Samtidig anvendelse bør undgås.</i>	
F.eks. rifampicin, perikon (Hypericum perforatum), carbamazepin eller phenytoin)	<p>Samtidig indtagelse forventes at resultere i nedsatte dabigatran-koncentrationer.</p> <p>Ved præmedicinering med induktoren rifampicin i en dosis på 600 mg én gang dagligt i 7 dage sås et fald i total peak og i total eksponering af dabigatran på henholdsvis 65,5 % og 67 %. Efter seponering af rifampicin aftog induktoreffekten resulterende i en dabigatraneksponering tæt på referenceværdien på 7. dagen. Efter yderligere 7 dage sås ingen øget biotilgængelighed.</p>
Proteaseinhibitorer, såsom ritonavir	
<i>Samtidig anvendelse frarådes</i>	
F.eks. ritonavir og dets kombinationer med andre proteaseinhibitorer	Disse påvirker P-gp (enten som inhibitor eller som induktor). De er ikke blevet undersøgt, og samtidig behandling med dabigatranetexilat kan derfor ikke anbefales.
P-gp-substrat	
Digoxin	I et studie med 24 raske personer, hvor dabigatranetexilat blev givet samtidigt med digoxin, så man ingen ændringer i eksponeringen af digoxin og ingen klinisk relevante ændringer i eksponeringen af dabigatran.

Antikoagulantia og trombocytfunktionshæmmere

Der er ingen eller kun begrænset erfaring med følgende behandlinger, hvor en øget risiko for blødning eventuelt kan forekomme, hvis de gives samtidig med dabigatranetexilat: Antikoagulantia, såsom ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (LMWH) og heparinderivater (fondaparinux, desirudin), trombolytika og vitamin-K-antagonister, rivaroxaban eller andre orale antikoagulantia (se pkt. 4.3) og trombocytfunktionshæmmere såsom GPIIb/IIIa-receptor-antagonister, ticlopidin, prasugrel,

ticagrelor, dextran og sulfinpyrazon (se pkt. 4.4).

Fra data indsamlet i fase III-studiet RE-LY (se pkt. 5.1) blev det observeret, at administration sammen med andre orale eller parenterale antikoagulantia øger hyppigheden af alvorlige blødninger med ca. 2,5 gange for både dabigatran og warfarin, hovedsageligt i forbindelse med skift fra en antikoagulant til en anden (se pkt. 4.3). Desuden ca. fordobler samtidig administration af trombocythæmmerne ASA eller clopidogrel risikoen for en alvorlig blødning for både dabigatranetexilat og warfarin (se pkt. 4.4).

UFH kan gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt vene- eller arteriekateter, eller under kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.3).

Tabel 9: Interaktioner med antikoagulantia og trombocytfunktionshæmmere

NSAID	Kortidsbehandling med NSAID-præparater har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når de administreres samtidigt med dabigatranetexilat. Langtidsbehandling med NSAID i RE-LY-studiet viste en øget blødningsrisiko på ca. 50 % for både dabigatranetexilat og warfarin.
Clopidogrel	Hos unge, raske mænd medførte samtidig administration af dabigatranetexilat og clopidogrel ikke yderligere forlængelse af kapillær blødningstid i forhold til clopidogrel monoterapi. Hertil kommer, at dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ og koagulationsparametrene for dabigatrans virkning eller hæmningen af trombocyttaggregationen som målestok for clopidogrels virkning, forblev stort set uændret når kombinationsbehandling blev sammenlignet med de respektive monoterapier. Ved en initialdosis på 300 mg eller 600 mg clopidogrel steg dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ med omkring 30-40 % (se pkt. 4.4).
ASA	Samtidig indtagelse af ASA og 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt kan øge blødningsrisikoen fra 12 % til 18 % henholdsvis 24 % med 81 mg henholdsvis 325 mg ASA (se pkt. 4.4).
LMWH	Samtidig anvendelse af LMWH (såsom enoxaparin) og dabigatranetexilat er ikke specifikt blevet undersøgt. Efter skift fra 3-dages behandling med 40 mg enoxaparin s.c. én gang dagligt 24 timer efter den sidste dosis af enoxaparin, var eksponeringen for dabigatran lidt lavere end efter administration af kun dabigatranetexilat (enkelt dosis på 220 mg). Efter forudgående behandling med dabigatranetexilat sammen med enoxaparin sås en højere anti-FXa/FIIa aktivitet i forhold til behandling med dabigatranetexilat alene. Dette anses for en <i>carry-over</i> -effekt af enoxaparinbehandlingen, og betragtes ikke som klinisk relevant. Der var ikke andre dabigatranrelaterede antikoagulationstests, der var ændret væsentligt ved forbehandling med enoxaparin.

Andre interaktioner

Tabel 10: Andre interaktioner

<u>Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI) eller selektive serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI og SNRI øgede risikoen for blødning i alle behandlingsarmene i RE-LY.
<u>Stoffer, der påvirker gastrisk pH</u>	
Pantoprazol	Ved samtidig indtagelse af dabigatranetexilat og pantoprazol så man et fald i dabigatran-AUC på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehæmmere (PPI) blev givet sammen med dabigatranetexilat i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling syntes ikke at reducere virkningen af dabigatranetexilat.
Ranitidin	Samtidig indtagelse af ranitidin og dabigatranetexilat havde ingen klinisk relevant virkning på omfanget af dabigatran-absorptionen.

Interaktioner knyttet til dabigatranetexilats og dabigatrans metaboliske profil

Dabigatranetexilat og dabigatran metaboliseres ikke via cytokrom P450-systemet og har ingen virkning *in vitro* på humane cytokrom P450-enzymers. Der forventes derfor ingen dertil relaterede lægemiddelinteraktioner med dabigatran.

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder bør undgå at blive gravide, mens de er i behandling med dabigatranetexilat.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af dabigatranetexilat til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke.

Dabigatranetexilat bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er på tvingende indikation.

Amning

Der er ingen kliniske data for effekten af dabigatran på nyfødte, der ammes.

Amning skal ophøre under behandling med dabigatranetexilat.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data for mennesker.

I dyreforsøg blev der observeret en påvirkning af hundyrers fertilitet med færre implantationer og et øget præimplantationstab ved doser på 70 mg/kg (hvilket udgør en 5 gange højere plasmaeksposering end hos patienter). Der observeredes ingen andre påvirkninger af fertiliteten hos hundyr. Der observeredes ingen påvirkning af handyrers fertilitet. Hos rotter og kaniner sås nedsat fostervægt og embryoføtal levedygtighed samt en stigning i føtale variationer ved doser, der var toksiske for moderdyret (hvilket udgør en 5 til 10 gange højere plasmaeksposering end hos patienter). I det præ-og postnatale forsøg sås en øget føtal mortalitet ved doser, der var toksiske for moderdyrene (en dosis svarende til en plasmaeksposering 4 gange højere end observeret hos patienter).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dabigatranetexilat påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Dabigatranetexilat er samlet blevet evalueret i kliniske studier hos ca. 64.000 patienter, hvoraf ca. 35.000 patienter blev behandlet med dabigatranetexilat.

Af patienter med atrieflimren behandlet for at forebygge apopleksi og systemisk emboli (langvarig behandling i op til 3 år) oplevede 22 % bivirkninger, og 14 % af patienter behandlet for DVT/LE samt 15 % af patienter i forebyggende behandling for DVT/LE, oplevede bivirkninger.

De mest almindeligt rapporterede hændelser er blødninger, der forekommer hos ca. 16,6 % af patienterne med atrieflimren behandlet langvarigt for at forebygge apopleksi og systemisk emboli og hos 14,4 % af de

voksne patienter behandlet for DVT/LE. Derudover forekom blødning hos 19,4 % af patienterne i DVT/LE-forebyggelsesstudiet RE-MEDY (voksne patienter) og hos 10,5 % af patienterne i DVT/LE-forebyggelsesstudiet RE-SONATE (voksne patienter).

Eftersom patientpopulationerne behandlet for de 3 indikationer ikke er sammenlignelige, og blødningerne er fordelt over flere organklasser (SOC), er en kortfattet beskrivelse af alvorlige og alle blødninger, opdelt efter indikation og angivet i tabel 12-15 nedenfor.

Selvom det forekom sjældent i kliniske studier, kan der opstå alvorlig eller svær blødning, der uafhængigt af placering kan have invaliderende, livstruende eller dødelig udgang.

Tabeloversigt over bivirkninger

Tabel 11 viser bivirkninger registreret fra studier og fra data efter markedsføring for indikationerne forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren, behandling af DVT/LE og forebyggelse af DVT/LE. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse (SOC) og hyppighed i henhold til følgende klassifikation: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 11: Bivirkninger

Systemorganklasse / foretrukken term	Hyppighed	
	Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren	DVT/LE-behandling og DVT/LE-forebyggelse
Blod og lymfesystem		
Anæmi	Almindelig	Ikke almindelig
Nedsat hæmoglobin	Ikke almindelig	Ikke kendt
Trombocytopeni	Ikke almindelig	Sjælden
Nedsat hæmatokrit	Sjælden	Ikke kendt
Neutropeni	Ikke kendt	Ikke kendt
Agranulocytose	Ikke kendt	Ikke kendt
Immunsystemet		
Lægemiddeloverfølsomhed	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Udslæt	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Pruritus	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaction	Sjælden	Sjælden
Angioødem	Sjælden	Sjælden
Urticaria	Sjælden	Sjælden
Bronkospasme	Ikke kendt	Ikke kendt
Nervesystemet		
Intrakraniell blødning	Ikke almindelig	Sjælden
Vaskulære sygdomme		
Hæmatom	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Blødning	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Næseblod	Almindelig	Almindelig
Hæmotyse	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen		

Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig
Abdominalsmærter	Almindelig	Ikke almindelig
Diarré	Almindelig	Ikke almindelig
Dyspepsi	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Almindelig	Ikke almindelig
Rektal blødning	Ikke almindelig	Almindelig
Blødning fra hæmorider	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-sår, inklusive øsofagealt ulcus	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Gastroøsofagitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Gastroøsofageal refluks sygdom	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Dysfagi	Ikke almindelig	Sjælden
Lever og galdeveje		
Unormal leverfunktion / unormal leverfunktionstest	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet aspartataminotransferase	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzzymer	Sjælden	Ikke almindelig
Hyperbilirubinæmi	Sjælden	Ikke kendt
Hud og subkutane væv		
Blødning i huden	Almindelig	Almindelig
Alopeci	Ikke kendt	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Hæmartrose	Sjælden	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje		
Urogenital blødning, inklusive hæmaturi	Almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Blødning ved injektionsstedet	Sjælden	Sjælden
Blødning omkring kateter	Sjælden	Sjælden
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		
Traumatisk blødning	Sjælden	Ikke almindelig
Blødning fra incisionsstedet	Sjælden	Sjælden

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødningsreaktioner

På grund af den farmakologiske virkningsmekanisme, kan anvendelsen af dabigatranetexilat være forbundet med en øget risiko for okkult eller åben blødning fra alle væv eller organer. Tegnene, symptomerne og sværhedsgraden (herunder dødeligt udfald) vil variere i forhold til placeringen og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien. I de kliniske studier blev mukosale blødninger (f.eks. gastrointestinale, urogenitale) hyppigere observeret under langvarig behandling med dabigatranetexilat, sammenlignet med VKA-behandling. I tillæg til tilstrækkelig klinisk overvågning, er det derfor nyttigt at teste hæmoglobin/hæmatokrit i laboratoriet, for at detektere okkult blødning. Risikoen for blødninger kan være forhøjet hos visse patientgrupper, f.eks. patienter med moderat nedsat nyrefunktion, og/eller i en samtidig behandling, der påvirker hæmostasen, eller med potente P-gp-inhibitorer (se pkt. 4.4 Risiko for blødning). Blødningskomplikationer kan vise sig som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock.

Kendte blødningskomplikationer som kompartmentsyndrom og akut nyresvigt på grund af hypoperfusion og antikoagulant-relateret nefropati hos patienter med disponerende faktorer er blevet rapporteret for dabigatranetexilat. Derfor skal muligheden for en blødning overvejes, når tilstanden for alle antikoagulerede patienter evalueres. En specifik antidot for dabigatran, idarucizumab, er tilgængelig for voksne patienter i tilfælde af ukontrolleret blødning (se pkt. 4.9).

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer (SPAF)

Tabel 12 viser blødninger opdelt i alvorlige og alle blødninger i det pivotale studie, der undersøgte forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

Tabel 12: Blødningsrelaterede hændelser fra et studie, der undersøgte forebyggelse af tromboembolisk apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter	6.015	6.076	6.022
Alvorlig blødning	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniel blødning	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Gastrointestinal blødning	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Letal blødning	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Mindre blødning	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Alle blødninger	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)

Patienter randomiseret til 110 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt eller 150 mg 2 gange dagligt, havde en signifikant lavere risiko for livstruende blødning og intrakraniel blødning i forhold til warfarin behandlede [$p < 0,05$]. For begge doser af dabigatranetexilat var der også en statistisk signifikant lavere forekomst af alle blødninger. Patienter randomiseret til 110 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt havde en signifikant lavere risiko for alvorlige blødninger sammenlignet med warfarin (*hazard ratio* 0,81 [$p = 0,0027$]). Patienter randomiseret til 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt havde en signifikant højere risiko for alvorlige gastrointestinale blødninger sammenlignet med warfarin (*hazard ratio* 1,48 [$p = 0,0005$]). Denne virkning sås primært hos patienter ≥ 75 år.

Den kliniske fordel ved dabigatran i forhold til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli og nedsat risiko for intrakraniel blødning sammenlignet med warfarin er bevaret på tværs af individuelle undergrupper, f.eks. nedsat nyrefunktion, alder og samtidig behandling med lægemidler såsom trombocythæmmere eller P-gp-inhibitorer. Mens visse patient delpopulationer har en øget risiko for alle alvorlige blødninger, ved behandling med antikoagulantia, er der for dabigatran en øget risiko for gastrointestinal blødning ved dabigatran, som typisk ses inden for de første 3-6 måneder af behandlingen med dabigatranetexilat.

Behandling af DVT og LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE-behandling)

Tabel 13 viser blødningstilfælde i de poolede data fra registreringsstudierne RE-COVER og RE-COVER II, der undersøgte behandling af DVT og LE. I de poolede studier var de primære sikkerhedsendepunkter for alvorlig blødning, alvorlig eller klinisk relevant blødning og alle blødninger signifikant lavere end for warfarin ved et nominelt alfa-niveau på 5 %.

Tabel 13: Blødningstilfælde i studierne RE-COVER og RE-COVER II, der undersøgte behandling af DVT og LE

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin	<i>Hazard</i> ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)
Patienter inkluderet i sikkerhedsanalysen	2.456	2.462	
Alvorlig blødning	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniel blødning	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Alvorlig gastrointestinal 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)
Alvorlig blødning/klinisk relevant blødning	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Alle blødninger	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Alle gastrointestinale blødninger	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Blødningstilfælde for begge behandlinger tælles fra første indtagelse af dabigatranetexilat eller warfarin efter ophør af parenteral behandling (kun oral behandlingsperiode). Det inkluderer alle blødningstilfælde, som forekom i løbet af behandling med dabigatranetexilat. Alle blødningstilfælde, der opstod under behandlingen med warfarin er inkluderet, med undtagelse af de blødninger, der forekom i den overlappende periode mellem warfarin og parenteral behandling.

Tabel 14 viser blødningstilfælde i registreringsstudiet RE-MEDY, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE. Forekomsten af visse blødningstilfælde (MBE/CRBE; enhver blødning) var signifikant lavere ved et nominelt alfa-niveau på 5 % hos patienter, som fik dabigatranetexilat, sammenlignet med patienter behandlet med warfarin.

Tabel 14: Blødningstilfælde i studiet RE-MEDY, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin	<i>Hazard ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)</i>
Behandlede patienter	1.430	1.426	
Alvorlig blødning	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniell blødning	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig gastrointestinal blødning	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Ikke mulig at beregne*
Livstruende blødning	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig blødning/klinisk relevant blødning	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Alle blødninger	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Alle gastrointestinale blødninger	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR er ikke mulig at beregne, da der ikke forekom nogen hændelse i denne kohort/behandling

Tabel 15 viser blødningstilfælde i registreringsstudiet RE-SONATE, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE. Hyppigheden af MBE/CRBE og hyppigheden af enhver blødning var signifikant lavere ved et nominelt alfa-niveau på 5 % ved placebo, sammenlignet med dabigatranetexilat.

Tabel 15: Blødningstilfælde i studiet RE-SONATE, der undersøgte forebyggelse af DVT og LE

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Placebo	<i>Hazard ratio vs. placebo (95 % konfidensinterval)</i>
Behandlede patienter	684	659	
Alvorlig blødning	2 (0,3 %)	0	Ikke mulig at beregne*
Intrakraniel blødning	0	0	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig gastrointestinal blødning	2 (0,3 %)	0	Ikke mulig at beregne*
Livstruende blødning	0	0	Ikke mulig at beregne*
Alvorlig blødning/klinisk relevant blødning	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Alle blødninger	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Alle gastrointestinale blødninger	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR er ikke mulig at beregne, da der ikke forekom nogen hændelse i nogen af behandlingerne.

Agranulocytose og neutropeni

Fra anvendelse efter godkendelse af dabigatranetexilat er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af agranulocytose og neutropeni. Da bivirkninger ved overvågning efter markedsføring indberettes fra en usikker populationsstørrelse, er det ikke muligt at bestemme hyppigheden på pålidelig vis.

Rapporteringshyppigheden blev estimeret til 7 hændelser pr. 1 million patientår for agranulocytose, og som 5 hændelser pr. 1 million patientår for neutropeni.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af dabigatranetexilat ved behandling af venøs VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter blev undersøgt i to fase-III studier (DIVERSITY og 1160.108). I alt er 328 pædiatriske patienter blevet behandlet med dabigatranetexilat. Patienterne fik alders- og vægtjusterede doser af en aldersrelevant formulering af dabigatranetexilat.

Samlet set forventes sikkerhedsprofilen hos børn at være den samme som hos voksne.

I alt oplevede 26 % af de pædiatriske patienter, der blev behandlet med dabigatranetexilat for VTE og som forebyggelse mod recidiverende VTE, bivirkninger.

Tabeloversigt over bivirkninger

Tabel 16 viser bivirkningerne, der blev identificeret fra studier med behandlingen af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse (SOC) og hyppighed i henhold til følgende klassifikation: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 16: Bivirkninger

	Hyppighed
Systemorganklasse / foretrukken term	Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter
Blod og lymfesystem	
Anæmi	Almindelig
Nedsat hæmoglobin	Ikke almindelig
Trombocytopeni	Almindelig
Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
Neutropeni	Ikke almindelig
Agranulocytose	Ikke kendt
Immunsystemet	
Lægemiddeloverfølsomhed	Ikke almindelig
Udslæt	Almindelig
Pruritus	Ikke almindelig
Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
Angioødem	Ikke kendt
Urticaria	Almindelig
Bronkospasme	Ikke kendt
Nervesystemet	
Intrakraniel blødning	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	
Hæmatom	Almindelig
Blødning	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	
Næseblod	Almindelig
Hæmolyse	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	
Gastrointestinal blødning	Ikke almindelig
Abdominal smerter	Ikke almindelig
Diarré	Almindelig
Dyspepsi	Almindelig
Kvalme	Almindelig
Rektal blødning	Ikke almindelig
Blødning fra hæmorider	Ikke kendt
Mave-tarm-sår, inklusive øsofagealt ulcus	Ikke kendt
Gastroøsofagitis	Ikke almindelig
Gastroøsofageal reflukssygdom	Almindelig
Opkastning	Almindelig
Dysfagi	Ikke almindelig
Lever og galdeveje	
Unormal leverfunktion / unormal leverfunktionstest	Ikke kendt
Forhøjet alaninaminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjet aspartataminotransferase	Ikke almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Almindelig
Hyperbilirubinæmi	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	

Blødning i huden	Ikke almindelig
Alopeci	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Hæmartrose	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	
Urogenital blødning, inklusive hæmaturi	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Blødning ved injektionsstedet	Ikke kendt
Blødning omkring kateter	Ikke kendt
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Traumatisk blødning	Ikke almindelig
Blødning fra incisionsstedet	Ikke kendt

Blødningsreaktioner

I de to fase III-studier omhandlende indikationen behandlingen af venøs VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter oplevede i alt 7 patienter (2,1 %) en alvorlig blødning, 5 patienter (1,5 %) en klinisk relevant ikke-alvorlig blødning og 75 patienter (22,9 %) en mindre blødning. Hyppigheden af blødninger var generelt højere hos den ældste aldersgruppe (12 til <18 år: 28,6 %) end i de yngre aldersgrupper (fødsel til <2 år: 23,3 %; 2 til <12 år: 16,2 %). Alvorlig eller svær blødning, uafhængigt af placering, kan have invaliderende, livstruende eller dødelig udgang.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Doser af dabigatranetexilat ud over det anbefalede udsætter patienten for forøget risiko for blødning.

I tilfælde af mistanke om overdosis, kan koagulationstest hjælpe til at påvise en evt. blødningsrisiko (se pkt. 4.4 og 5.1). En kalibreret kvantitativ dTT test eller gentagne dTT målinger kan medvirke til at estimere forventede tidspunkter for, hvornår dabigatrankoncentrationen når bestemte niveauer (se pkt. 5.1), også i tilfælde, hvor yderligere foranstaltninger, f.eks. dialyse er blevet indledt.

Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af dabigatranetexilat-behandling. Da dabigatran hovedsageligt udskilles via nyrerne, skal tilstrækkelig diurese opretholdes. Da der er en lav proteinbinding, kan dabigatran fjernes ved dialyse, men der forligger begrænset klinisk erfaring fra de kliniske studier, der kan demonstrere nytten heraf (se pkt. 5.2).

Behandling af blødningskomplikationer

I tilfælde af blødningskomplikationer skal behandlingen med dabigatranetexilat seponeres og kilden til blødningen undersøges. Afhængigt af den kliniske tilstand bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og erstatning af blodtab, foretages efter den ordinerende læges skøn.

I tilfælde, hvor det er nødvendigt hurtigt at modvirke dabigatrans antikoagulerende virkning, er den specifikke antidot (idarucizumab), som modvirker dabigatrans farmakodynamiske virkning, tilgængelig for voksne patienter. Idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

Koagulationsfaktor-koncentrater (aktiveret eller ikke-aktiveret) eller rekombinant faktor VIIa kan overvejes. Der er nogen eksperimentel evidens, der understøtter, at ovennævnte præparater kan revertere dabigatrans antikoagulerende virkning. Der er dog kun meget få data om anvendeligheden i kliniske situationer og om den potentielle risiko for *rebound* tromboemboli. Koagulationstests kan blive upålidelige efter administration af ovenstående koagulationsfaktor-koncentrater. Testresultaterne bør tolkes med forsigtighed. Det bør tillige overvejes at administrere trombocyt-koncentrater ved trombocytopeni, eller hvis langtidsvirkende trombocythæmmende lægemidler har været anvendt. Al symptomatisk behandling skal gives ud fra lægens vurdering.

I tilfælde af alvorlige blødninger bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombosemidler, direkte virkende trombin-inhibitorer, ATC-kode: B01AE07

Virkningsmekanisme

Dabigatranetexilat er et lavmolekylært prodrug, som ikke udviser nogen farmakologisk aktivitet. Efter oral indtagelse absorberes dabigatranetexilat hurtigt og omdannes til dabigatran via esterasekatalyseret hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel, direkte trombinhæmmer, og er den i plasma primære aktive form af lægemidlet.

Da trombin (serinprotease) fremmer konverteringen af fibrinogen til fibrin i koagulationskaskaden, vil en hæmning af trombin forhindre udviklingen af tromber. Dabigatran hæmmer frit trombin, fibrinbundet trombin og trombininduceret trombocyttaggregation.

Farmakodynamisk virkning

In-vivo- og *ex-vivo*-dyreforsøg i forskellige trombose-dyremodeller har vist, at dabigatran efter intravenøs administration har antitrombotisk effekt og antikoagulerende aktivitet, og det samme er påvist for dabigatranetexilat efter oral indtagelse.

Man har i fase II-studier fundet en klar korrelation mellem dabigatran-koncentrationen i plasma og graden af antikoagulerende effekt. Dabigatran forlænger trombintiden (TT), ECT og aPTT.

Den kalibrerede kvantitative fortyndede TT (dTT)-test giver en estimeret dabigatran-plasmakoncentration, der kan sammenlignes med de forventede dabigatran-plasmakoncentrationer. Når den kalibrerede dTT-analyse angiver en dabigatran-plasmakoncentration på eller under grænsen for kvantificering, bør yderligere en koagulationsanalyse overvejes såsom TT, ECT eller aPTT.

ECT kan give et direkte mål for aktiviteten af direkte trombinhæmmere.

Den vidt udbredte test for aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) giver en omtrentlig indikation for den antikoagulerende virkning, der kan opnås med dabigatran. Følsomheden af aPTT-testen er dog begrænset, og testen er ikke anvendelig til præcis kvantificering af den antikoagulerende virkning - især ikke ved høje dabigatran-plasmakoncentrationer. Selvom høje aPTT-værdier bør tolkes med forsigtighed, indikerer en høj aPTT-værdi, at patienten er antikoaguleret.

Generelt kan det antages, at disse mål for antikoagulationsaktiviteten kan reflektere dabigatran-niveauerne og være en hjælp til vurdering af blødningsrisikoen. Det vil sige, at en overskridelse af 90-percentilen for dabigatran-*trough*-niveauerne eller for en koagulationsanalyse - såsom aPTT målt ved *trough* (se grænseværdier for aPTT i pkt. 4.4, tabel 5) - anses for at være forbundet med en øget blødningsrisiko.

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF)

Steady-state, angivet som geometrisk gennemsnitsværdi af peak-plasmakoncentrationen af dabigatran målt ca. 2 timer efter indtagelse af 150 mg 2 gange dagligt dabigatranetexilat, var 175 ng/ml, med et interval på 117-275 ng/ml (25.-75. percentil). Dabigatrans geometriske gennemsnits *trough*-koncentration, målt om morgenen ved slutningen af et doseringsinterval (dvs. 12 timer efter aftendosen på 150 mg dabigatran), var i gennemsnit 91,0 ng/ml, med et interval på 61,0-143 ng/ml (25.-75. percentil).

For patienter med NVAF, der fik 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli, gjaldt følgende:

- 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) var ca. 200 ng/ml,
- en ECT ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis), forhøjet ca. 3 gange i forhold til den øvre normalgrænse, svarer til 90-percentilen for den observerede ECT-forlængelse på 103 sekunder,
- en aPTT-ratio, der er større end 2 gange den øvre normalgrænse (aPTT-forlængelse på ca. 80 sekunder), ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) svarer til 90-percentilen for observationerne.

Behandling af DVT og LE samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne (DVT/LE)

Hos patienter i behandling for DVT og LE med 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt var den geometriske gennemsnits-*trough*-koncentration, målt i løbet af 1016 timer efter dosering, i slutningen af dosisintervallet (dvs. 12 timer efter aftendosis på 150 mg dabigatran), 59,7 ng/ml med et interval på 38,694,5 ng/ml (2575 percentil). For behandling af DVT og LE med dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt gjaldt følgende:

- 90-percentilen for dabigatran-plasmakoncentrationerne ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) var ca. 146 ng/ml,
- en ECT ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) forhøjet ca. 2,3 gange i forhold til *baseline*, svarer til 90-percentilen for den observerede ECT-forlængelse på 74 sekunder,
- 90-percentilen for aPTT ved *trough* (10-16 timer efter den forrige dosis) var 62 sekunder, hvilket er 1,8 gange længere end ved *baseline*.

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter i forebyggende behandling for recidiverende DVT og LE med 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Etnisk oprindelse

Der er ikke observeret klinisk relevante etniske forskelle mellem kaukasiske, afro-amerikanske, latin-amerikanske, japanske eller kinesiske patienter.

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer

Den kliniske evidens for effekten af dabigatranetexilat er fra RE-LY-studiet (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*) et multinationalt, randomiseret multicenterstudie med parallelle grupper med 2 blinde doser af dabigatranetexilat (110 mg og 150 mg 2 gange dagligt) sammenlignet med *open-label* warfarin hos patienter med atrieflimren med moderat til høj risiko for apopleksi og systemisk emboli. Det primære mål med dette studie var at fastslå, om dabigatranetexilat var non-inferior til warfarin i at reducere forekomsten af det sammensatte endepunkt af apopleksi og systemisk emboli. Statistisk superioritet blev også analyseret.

I RE-LY-studiet blev i alt 18.113 patienter randomiseret. Disse havde en gennemsnitsalder på 71,5 år og en gennemsnitlig CHADS₂ score på 2,1. I patientpopulationen var 64 % mænd, og 70 % var kaukasiske og

16 % asiatiske. For patienter randomiseret til warfarin var den gennemsnitlige tid i terapeutisk interval (TTR) (INR 2-3) 64,4 % (median TTR 67 %).

RE-LY-studiet viste, at dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt er non-inferior til warfarin ved forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren og medfører en reduceret risiko for intrakraniell blødning, alle blødninger og alvorlige blødninger. En dosis på 150 mg 2 gange dagligt reducerer signifikant risikoen for iskæmisk og hæmoragisk apopleksi, vaskulær død, intrakraniell blødning og alle blødninger i forhold til warfarin. Hyppigheden af alvorlige blødninger med denne dosis var sammenligneligt med warfarin. Hyppigheden af myokardieinfarkter var med dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt og 150 mg 2 gange dagligt lidt forhøjet, når sammenlignet med warfarin (*hazard* ratio 1,29, $p = 0,0929$ og *hazard* ratio 1,27, $p = 0,1240$, henholdsvis). Med en forbedret overvågning af INR vil de observerede fordele ved dabigatranetexilat aftage i forhold til warfarin.

Tabel 17-19 viser i detaljer de vigtigste resultater i den samlede population:

Tabel 17: Analyse af første forekomst af apopleksi eller systemisk emboli (primært endepunkt) i studiesperioden i RE-LY.

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter, N	6.015	6.076	6.022
Apopleksi og/eller systemisk emboli			
Forekomst (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p value superiority	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% refererer til den årlige hændeshyppighed

Tabel 18: Analyse af første forekomst af iskæmisk eller hæmoragisk apopleksi i løbet af studiesperioden i RE-LY.

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter	6.015	6.076	6.022
Apopleksi			
Forekomst (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-værdi	0,3553	0,0001	
Systemisk emboli			
Forekomst (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med. warfarin (95 % CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-værdi	0,3099	0,1582	
Iskæmisk apopleksi			
Forekomst (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-værdi	0,3138	0,0351	
Hæmoragisk apopleksi			
Forekomst (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-værdi	0,0001	< 0,0001	

% refererer til den årlige hændelseshyppighed

Tabel 19: Analyse af overlevelse uanset årsag og kardiovaskulær overlevelse i studiesperioden i RE-LY.

	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Randomiserede patienter	6.015	6.076	6.022
Mortalitet uanset årsag			
Forekomst (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-værdi	0,1308	0,0517	
Vaskulær mortalitet			
Forekomst (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
<i>Hazard</i> ratio sammenlignet med warfarin (95 % CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-værdi	0,2081	0,0430	

% refererer til den årlige hændelseshyppighed

Tabel 20-21 viser resultater af de primære sikkerhedsendepunkter i relevante delpopulationer:

For de primære endepunkter, apopleksi og systemisk emboli, blev der ikke identificeret nogen undergrupper (såsom alder, vægt, køn, nyrefunktion, etnicitet, mv.) med en anden risikoratio sammenlignet med warfarin.

Tabel 20: Hazard ratio og 95 % CI for apopleksi/systemisk emboli i delpopulationer

Endepunkt	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt vs. warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt 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)

Alder havde en indvirkning på det primære sikkerhedsendepunkt alvorlig blødning. Den relative risiko for blødning ved behandling med dabigatran sammenlignet med warfarin var større med stigende alder. Den relative risiko var størst hos patienter ≥75 år. Samtidig behandling med trombocythæmmerne ASA eller clopidogrel ca. fordobler MBE-raterne for både dabigatranetexilat og warfarin. Der var ingen signifikant indvirkning på behandlingseffekten mellem undergrupper af forskellig nyrefunktionsstatus og CHADS₂-score.

Tabel 21: Hazard ratio og 95 % CI for alvorlige blødninger i delpopulationer

Endepunkt	Dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt vs. warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt 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)
Brug af ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Brug af clopidogrel	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (langtids-multicenterstudie med fortsat dabigatranbehandling for patienter med atrieflimren, som havde fuldført RE-LY-studiet)

Opfølgingsstudiet for RE-LY (RELY-ABLE) indsamlede yderligere sikkerhedsoplysninger fra en gruppe patienter i fortsat behandling med samme dosis dabigatranetexilat som i RE-LY studiet. Patienter kunne inkluderes i RELY-ABLE, hvis de ikke havde afbrudt studielægemidlet permanent efter sidste RE-LY-besøg. De inkluderede patienter fortsatte med samme dobbeltblindede dabigatranetexilatdosis, som de blev randomiseret til i RE-LY, i op til 43 måneder efter RE-LY (samlet gennemsnitlig opfølgning RE-LY +

RELY-ABLE var 4,5 år). 5.897 patienter blev inkluderet, svarende til 49 % af de patienter, der oprindeligt blev randomiseret til at få dabigatranetexilat i RE-LY og til 86 % af de RELY-ABLE-inkluderbare patienter. Gennem de yderligere 2,5 års behandling i RELY-ABLE, med en maksimal eksponering på over 6 år (total eksponering i RELY + RELY-ABLE) bekræftedes langtids-sikkerhedsprofilen for dabigatranetexilat for begge studiedoser, hhv. 110 mg 2 gange dagligt og 150 mg 2 gange dagligt. Der blev ikke observeret nye sikkerhedsfund.

Hypigheden af alvorlige blødninger og andre blødningstilfælde var i overensstemmelse med den, der blev set i RE-LY.

Data fra non-intentionsstudier

Under anden fase af et non-intentionsstudie (GLORIA-AF) blev der prospektivt indsamlet data for sikkerhed og virkning hos nydiagnosticerede NVAF-patienter på dabigatranetexilat i daglig klinisk praksis. Studiet omfattede 4.859 patienter på dabigatranetexilat (55 % behandlet med 150 mg 2 gange dagligt, 43 % behandlet med 110 mg 2 gange dagligt, 2 % behandlet med 75 mg 2 gange dagligt). Patienterne blev fulgt i 2 år. Gennemsnitlige CHADS₂- og HAS-BLED-scorer var hhv. 1,9 og 1,2. Gennemsnitlig opfølgningstid for behandlingen var 18,3 måneder. Alvorlige blødningstilfælde opstod hos 0,97 pr. 100 patientår. Livstruende blødning blev rapporteret hos 0,46 pr. 100 patientår, intrakraniell blødning hos 0,17 pr. 100 patientår og gastrointestinal blødning hos 0,60 pr. 100 patientår. Slagtilfælde opstod hos 0,65 pr. 100 patientår.

Ydermere, i et non-intentionsstudie [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] hos over 134.000 ældre patienter med NVAF i USA (der bidrager med behandlingsopfølgningstid på over 37.500 patientår), var dabigatranetexilat (84 % patienter behandlet med 150 mg 2 gange dagligt, 16 % patienter behandlet med 75 mg 2 gange dagligt) forbundet med en nedsat risiko for iskæmisk apopleksi (*hazard ratio* 0,80; 95 % konfidensinterval [CI] 0,67-0,96), intrakraniell blødning (*hazard ratio* 0,34; CI 0,26 - 0,46) og mortalitet (*hazard ratio* 0,86; CI 0,77-0,96) og en øget risiko for gastrointestinal blødning (*hazard ratio* 1,28; CI 1,14-1,44), sammenlignet med warfarin. Der blev ikke fundet nogen forskel for alvorlig blødning (*hazard ratio* 0,97; CI 0,88-1,07).

Disse observationer fra daglig klinisk praksis er i overensstemmelse med de etablerede profiler for sikkerhed og virkning for dabigatranetexilat i RE-LY-studiet for denne indikation.

Patienter, der gennemgår kateterablation for atrieflimren

Et prospektivt, randomiseret, *open-label*, eksplorativt multicenterstudie med blindet, central evaluering af endepunkter (RE-CIRCUIT) blev udført hos 704 patienter, der var i stabil behandling med antikoagulantia. Studiet sammenlignede kontinuerlig behandling med dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt med kontinuerlig behandling med INR-justeret warfarin ved kateterablation for paroxysmisk eller vedvarende atrieflimren. Ud af de 704 patienter i studiet, gennemgik 317 patienter, der fik dabigatran, og 318 patienter, der fik warfarin, ablation for atrieflimren. Alle patienterne fik foretaget transøsofageal ekkokardiografi (TEE) før kateterablation. Alvorlig blødning evalueret i henhold til ISTH-kriterier, som var studiets primære endepunkt, forekom hos 5 (1,6 %) patienter i gruppen med dabigatranetexilat, og hos 22 (6,9 %) patienter i gruppen med warfarin (risikoforskel -5,3 %; 95 % CI -8,4; -2,2; $p = 0,0009$). Der var ingen apopleksi/systemisk emboli/TCI (sammensat hændelse) i armen med dabigatranetexilat og én hændelse (TCI) i armen med warfarin fra ablationstidspunktet til 8 uger efter. Dette eksplorative studie viste, at dabigatranetexilat blev forbundet med en signifikant reduktion i hypigheden af MBE ved ablation sammenlignet med INR-justeret warfarin.

Patienter, som gennemgik perkutan koronar intervention (PCI) med stenting

Et prospektivt, randomiseret, *open-label* studie (fase IIb) med blindet endepunkt (PROBE) til evaluering af dobbeltterapi med dabigatranetexilat (110 mg eller 150 mg 2 gange dagligt) plus clopidogrel eller ticagrelor (P2Y₁₂-antagonist) vs. tripelterapi med warfarin (justeret til INR 2,0-3,0) plus clopidogrel eller ticagrelor og ASA, blev udført hos 2.725 patienter med non-valvulær atrieflimren, der gennemgik PCI med stenting (REDUAL PCI). Patienterne blev randomiseret til dabigatranetexilat 110 mg 2 gange dagligt dobbeltterapi, dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt dobbeltterapi eller warfarin tripelterapi. Ældre patienter uden for

USA (≥ 80 år i alle lande, ≥ 70 år i Japan) blev randomiseret til gruppen med dabigatranetexilat 110 mg dobbeltterapi eller til gruppen med warfarin tripelterapi. Det primære endepunkt var et kombineret endepunkt med alvorlige blødninger, baseret på ISTH-definitionen, eller klinisk relevante ikke-alvorlige blødningstilfælde.

Forekomsten af det primære endepunkt var 15,4 % (151 patienter) i gruppen med dabigatranetexilat 110 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 26,9 % (264 patienter) i gruppen med warfarin tripelterapi (HR 0,52; 95 % CI 0,42; 0,63; $p < 0,0001$ for non-inferioritet, og $p < 0,0001$ for superioritet) og 20,2 % (154 patienter) i gruppen med dabigatranetexilat 150 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 25,7 % (196 patienter) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi (HR 0,72; 95 % CI 0,58; 0,88; $p < 0,0001$ for non-inferioritet og $p = 0,002$ for superioritet). Som en del af den beskrivende analyse var TIMI (trombolyse ved myokardieinfarkt) alvorlige blødningstilfælde lavere i begge grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi, end i gruppen med warfarin tripelterapi: 14 hændelser (1,4 %) i gruppen med dabigatranetexilat 110 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 37 hændelser (3,8 %) i gruppen med warfarin tripelterapi (HR 0,37; 95 % CI 0,20; 0,68; $p = 0,002$), og 16 hændelser (2,1 %) i gruppen med dabigatranetexilat 150 mg dobbeltterapi, sammenlignet med 30 hændelser (3,9 %) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi (HR 0,51; 95 % CI 0,28; 0,93; $p = 0,03$). Begge grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi havde lavere hyppigheder af intrakraniell blødning end den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi: 3 hændelser (0,3 %) i gruppen med 110 mg dabigatranetexilat dobbeltterapi, sammenlignet med 10 hændelser (1,0 %) i gruppen med warfarin tripelterapi (HR 0,30; 95 % CI 0,08; 1,07; $p = 0,06$), og 1 hændelse (0,1 %) i gruppen med 150 mg dabigatranetexilat dobbeltterapi, sammenlignet med 8 hændelser (1,0 %) i den tilsvarende gruppe med warfarin tripelterapi (HR 0,12; 95 % CI 0,02; 0,98; $p = 0,047$). Forekomsten af det sammensatte endepunkt af død, tromboemboliske hændelser (myokardieinfarkt, apopleksi eller systemisk emboli) eller ikke planlagt revaskularisering i de to kombinerede grupper med dabigatranetexilat dobbeltterapi var non-inferior til gruppen med warfarin tripelterapi (hhv. 13,7 % vs. 13,4 %, HR 1,04; 95 % CI: 0,84; 1,29; $p = 0,0047$ for non-inferioritet). Der var ingen statistiske forskelle i de individuelle komponenter af endepunkterne for virkning, hverken mellem grupperne med dabigatranetexilat dobbeltterapi eller med warfarin tripelterapi.

Dette studie viste, at dobbeltterapi med dabigatranetexilat og en P2Y₁₂-antagonist reducerede blødningsrisikoen signifikant vs. warfarin tripelterapi, med non-inferioritet for de samlede tromboemboliske hændelser, hos patienter med atrieflimren, der gennemgik PCI med stenting.

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

Virkning og sikkerhed hos patienter med akut DVT og/eller LE blev undersøgt i to multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, parallelgruppe, duplikat-studier, RE-COVER og RE-COVER II. Disse studier sammenlignede dabigatranetexilat (150 mg 2 gange dagligt) med warfarin (behandlingsmål INR 2,0-3,0). Det primære mål var, om dabigatranetexilat var non-inferior i forhold til warfarin til reduktion af forekomsten af det sammensatte primære endepunkt, recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE og relateret død indenfor den 6 måneder lange behandlingsperiode.

I alt 5.153 patienter blev randomiseret i de poolede RE-COVER og RE-COVER II-studier, og 5.107 patienter blev behandlet.

I behandlingsperioden på 174,0 dage med fast dabigatrandosis blev koagulationen ikke monitoreret. Patienter randomiseret til warfarin var i det terapeutiske interval (INR 2,0 til 3,0) i en mediantid på 60,6 %.

Studierne viste, at dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt er non-inferior til warfarin (non-inferioritet for RE-COVER og RE-COVER II var 3,6 i risiko-forskel og 2,75 for *hazard ratio*).

Tabel 22: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) for de poolede studier RECOVER og RE-COVER II indtil slutningen af perioden efter-behandlingen.

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Behandlede patienter	2.553	2.554
Recidiverende symptomatisk VTE og VTE-relateret død	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
<i>Hazard</i> ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundære virkningsendepunkter		
Recidiverende symptomatisk VTE og død uanset årsag	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % konfidensinterval	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatisk DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % konfidensinterval	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatisk LE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % konfidensinterval	0,70; 1,54	0,67; 1,49
VTE-relateret død	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % konfidensinterval	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Død uanset årsag	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % konfidensinterval	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne

I 2 randomiserede, dobbeltblinde, parallelgruppe-studier indgik tidligere antikoagulansbehandlede patienter. I RE-MEDY, som er et warfarinkontrolleret studie, indgik patienter tidligere behandlet i 3 til 12 måneder og med behov for yderligere antikoagulansbehandling og i RE-SONATE, som er et placebokontrolleret studie, indgik patienter tidligere behandlet i 6 til 18 måneder med vitamin-K-antagonist.

Formålet med RE-MEDY-studiet var at sammenligne virkning og sikkerhed af oral dabigatranetexilat (150 mg 2 gange dagligt) med warfarin (behandlingsmål for INR: 2,0-3,0) ved langtidsbehandling og forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE. I alt randomiseredes 2.866 patienter, og 2.856 patienter blev behandlet. Varigheden af dabigatranetexilat-behandlingen varierede fra 6 til 36 måneder (median 535,0 dage). Patienter randomiseret til warfarin var i det terapeutiske interval (INR 2,0-3,0) i en mediantid på 64,9 %.

RE-MEDY viste, at behandling med dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt er non-inferior i forhold til warfarin; non-inferioritetsmargin: 2,85 for *hazard* ratio og 2,8 i risiko-forskel.

Tabel 23: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) indtil afslutning af perioden efter behandling for RE-MEDY-studiet.

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Warfarin
Behandlede patienter	1.430	1.426
Recidiverende symptomatisk VTE og VTE-relateret død	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
<i>Hazard</i> ratio vs. warfarin (95 % konfidensinterval)	1,44 (0,78; 2,64)	
Non-inferioritetsmargin	2,85	
Patienter med bivirkning ved 18 måneder	22	17
Samlet risiko ved 18 måneder (%)	1,7	1,4
Risikoforskel vs. warfarin (%)	0,4	
95 % konfidensinterval		
Non-inferioritetsmargin	2,8	
Sekundære virkningsendepunkter		
Recidiverende symptomatisk VTE og død uanset årsag	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % konfidensinterval	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatisk DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % konfidensinterval	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatisk LE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % konfidensinterval	0,34; 1,28	0,11; 0,82
VTE-relateret død	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Død uanset årsag	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % konfidensinterval	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Formålet med RE-SONATE-studiet var at vurdere dabigatranetexilats superioritet versus placebo ved forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT og/eller LE hos patienter tidligere behandlet med VKA i 6 til 18 måneder. Den tilsigtede behandling var 6 måneders dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt uden behov for monitorering.

RE-SONATE viste, at dabigatranetexilat var superior overfor placebo til forebyggelse af recidiverende symptomatisk DVT/LE inklusive uforklarlig død i behandlingsperioden ($p < 0,0001$), med en risikoreduktion på fra 5,6 % til 0,4 % (relativ risikoreduktion på 92 % baseret på *hazard* ratio). Alle sekundære analyser og sensitivitetsanalyser af det primære endepunkt og alle sekundære endepunkter viste, at dabigatranetexilat var superior overfor placebo.

RE-SONATE-studiet inkluderede en opfølgende observationsperiode på 12 måneder efter endt behandling. Virkningen af dabigatranetexilat blev fastholdt, indtil opfølgningen var færdig, hvilket indikerer, at der efterfølgende var en virkning af dabigatranetexilat i 12 måneder. Der blev ikke observeret nogen *rebound*-effekt. Ved afslutningen af observationsperioden havde 6,9 % af de dabigatranbehandlede patienter haft en VTE mod 10,7 % af patienterne i placebogruppen (*hazard* ratio 0,61 (95 % CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tabel 24: Analyse af de primære og sekundære virkningsendepunkter (VTE er summen af DVT og/eller LE) indtil afslutningen af perioden efter behandling for RE-SONATE studiet.

	Dabigatranetexilat 150 mg 2 gange dagligt	Placebo
Behandlede patienter	681	662
Recidiverende symptomatisk VTE og VTE-relateret død	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
<i>Hazard ratio vs. placebo</i> (95 % konfidensinterval)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-værdi for superioritet	< 0,0001	
Sekundære virkningsendepunkter		
Recidiverende symptomatisk VTE og død uanset årsag	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % konfidensinterval	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatisk DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % konfidensinterval	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatisk LE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,82	1,16; 3,52
VTE-relateret død	0 (0)	0 (0)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Uforklarlig død	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Død uanset årsag	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensinterval	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Kliniske studier med forebyggelse af tromboemboli hos patienter med kunstige hjerteklapper

Et fase II-studie undersøgte dabigatranetexilat og warfarin hos i alt 252 patienter, som enten for nylig havde fået udskiftet en hjerteklap (dvs. i forbindelse med det aktuelle hospitalsophold) eller hos patienter, der for mere end 3 måneder siden har fået udskiftet en hjerteklap. Der blev observeret flere tromboemboliske hændelser (hovedsageligt apopleksi og symptomatisk/asymptomatisk kunstig hjerteklaptrombose) og flere blødningstilfælde ved behandling med dabigatranetexilat end med warfarin. Hos de nyligt opererede patienter blev der overvejende set alvorlige blødninger som hæmorrhagiske perikardie-effusioner, specielt hos patienter, som startede behandling med dabigatranetexilat hurtigt (på dag 3) efter udskiftning af hjerteklap (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder dabigatranetexilat i alle undergrupper af den pædiatriske population for indikationen forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med NVAF (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter

DIVERSITY-studiet blev udført for at påvise dabigatranetexilats virkning og sikkerhed sammenlignet med behandlingsstandarden for VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år. Studiet blev udført som et *open-label*, randomiseret, parallelgruppe, non-inferioritetsstudie. De inkluderede patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til enten en aldersrelevant formulering (kapsler, overtrukket granulat eller oral opløsning) af dabigatranetexilat (doser justeret efter alder og vægt) eller standardbehandlingen, der bestod af

lavmolekylære hepariner (LMWH) eller vitamin-K-antagonister (VKA) eller fondaparinux (1 patient på 12 år). Det primære endepunkt var et sammensat endepunkt af patienter med komplet trombeopløsning, frihed for recidiverende VTE og frihed for mortalitet i forbindelse med VTE. Eksklusionskriterierne omfattede aktiv meningitis, encefalitis og intrakraniell absces.

Der var i alt 267 randomiserede patienter. Af disse blev 176 patienter behandlet med dabigatranetexilat og 90 patienter blev behandlet med standardbehandlingen (1 randomiseret patient blev ikke behandlet).

168 patienter var fra 12 til < 18 år, 64 patienter 2 til < 12 år og 35 patienter var < 2 år.

Af de 267 randomiserede patienter opfyldte 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilatgruppen og 38 patienter (42,2 %) i standardbehandlingsgruppen kriterierne for det sammensatte, primære endepunkt (komplet trombeopløsning, frihed for recidiverende VTE og frihed for mortalitetsrelateret VTE). Den tilsvarende rateforskel viste non-inferioritet af dabigatranetexilat i forhold til standardbehandlingen. Generelt set var resultaterne konsistente på tværs af subgrupperne: der var ingen signifikante forskelle i behandlingsevne for subgrupper efter alder, køn, region og tilstedeværelse af visse risikofaktorer. For de tre forskellige aldersgrupper var andelen af patienter, der opfyldte det primære virkningsendepunkt i henholdsvis dabigatranetexilat- og standardbehandlingsgrupperne 13/22 (59,1 %) og 7/13 (53,8 %) for patienter fra fødsel til < 2 år, 21/43 (48,8 %) og 12/21 (57,1 %) for patienter i alderen 2 til < 12 år, og 47/112 (42,0 %) og 19/56 (33,9 %) for patienter i alderen 12 til < 18 år.

Der blev rapporteret om alvorlige blødninger for 4 patienter (2,3 %) i dabigatranetexilatgruppen og 2 patienter (2,2 %) i standardbehandlingsgruppen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i tidspunktet for første alvorlige blødning. 38 patienter (21,6 %) i dabigatranetexilatgruppen og 22 patienter (24,4 %) i standardbehandlingsgruppen havde blødninger, de fleste kategoriserede som mindre. Det kombinerede endepunkt med alvorlig blødning (MBE) eller klinisk relevant ikke-alvorlig (CRNM) blødning (ved behandling) blev rapporteret for 6 (3,4 %) patienter i dabigatranetexilatgruppen og 3 patienter (3,3 %) i standardbehandlingsgruppen.

Der blev udført et *open-label*, enkeltgruppe, prospektivt kohorte, multicenter, fase III-sikkerhedsstudie (1160.108) for at vurdere sikkerheden ved dabigatranetexilat til forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år. Patienter, der havde brug for yderligere antikoagulation grundet tilstedeværelsen af en klinisk risikofaktor efter at have fuldført den indledende behandling mod bekræftet VTE (i mindst 3 måneder) eller efter at have fuldført DIVERSITY-studiet, kunne inkluderes i studiet. Egnede patienter fik alders- og vægtjusterede doser af en aldersrelevant formulering (kapsler, overtrukket granulat eller oral opløsning) af dabigatranetexilat, indtil den kliniske risikofaktor forsvandt, eller op til maksimalt 12 måneder. Studiets primære endepunkter omfattede recidiv af VTE, alvorlige og mindre blødningstilfælde og mortaliteten (generelt og relateret til trombotiske eller trombeemboliske hændelser) efter 6 og 12 måneder. Resultaterne blev vurderet af en uafhængig og blindet evalueringskomité. I alt blev 214 patienter inkluderet i studiet; blandt dem 162 patienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til < 18 år), 43 patienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til < 12 år) og 9 patienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til < 2 år). I behandlingsperioden oplevede 3 patienter (1,4 %) en recidiverende VTE bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder efter behandlingsstart. Blødningstilfælde bekræftet ved evaluering i behandlingsperioden blev rapporteret for 48 patienter (22,5 % inden for de første 12 måneder. Størstedelen af blødningstilfældene var mindre. Hos 3 patienter (1,4 %) opstod der en alvorlig blødningshændelse bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder. For 3 patienter (1,4 %) blev der rapporteret en CRNM-blødning bekræftet ved evaluering inden for de første 12 måneder. Der opstod ingen dødsfald under behandlingen. I behandlingsperioden udviklede 3 patienter (1,4 %) posttrombotisk syndrom (PTS) eller oplevede en forværring af PTS inden for de første 12 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration omdannes dabigatranetexilat hurtigt og fuldstændigt til den i plasma aktive form dabigatran. Den væsentligste metaboliske reaktion er en spaltning ved esterasekatalyseret hydrolyse af prodruget dabigatranetexilat til det aktive stof dabigatran. Den absolutte biotilgængelighed af dabigatran efter oral indtagelse af dabigatranetexilat var ca. 6,5 %.

Efter oral administration af dabigatranetexilat til raske frivillige er den farmakokinetiske profil for dabigatran i plasma karakteriseret ved en hurtig stigning i plasmakoncentrationen og C_{\max} opnås inden for 0,5-2,0 timer efter administration.

Absorption

Et absorptionsstudie påviste, at absorptionen af dabigatranetexilat 1-3 timer efter afsluttet operation, var relativt langsom sammenlignet med det, man så hos raske frivillige. Studiet viste tillige en jævn plasmakoncentrationstids-kurve uden store stigninger i den maksimale plasmakoncentration. C_{\max} blev opnået 6 timer efter administration i den postoperative fase pga. medvirkende faktorer såsom anæstesi, gastrointestinal parese og kirurgiske eftervirkninger, uafhængigt af den orale lægemiddelformulering. Et andet studie viste, at langsom og forsinket absorption normalt kun ses på operationsdagen. De efterfølgende dage er absorptionen af dabigatran hurtig med C_{\max} opnået 2 timer efter lægemiddeladministration.

Mad påvirker ikke biotilgængeligheden af dabigatranetexilat, men forsinker tiden til maksimal plasmakoncentration med 2 timer.

C_{\max} og AUC var dosisproportionale.

Den orale biotilgængelighed kan være øget med 75 % efter en enkelt dosis og med 37 % ved *steady state* efter gentagne doser, hvis pellets indtages uden hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-kapselskallen i forhold til indtagelse af en hel kapsel. For at undgå en utilsigtet øget biotilgængelighed af dabigatranetexilat bør HPMC-kapslerne derfor altid indtages uåbnede (se pkt. 4.2.).

Fordeling

Det er blevet observeret, at proteinbinding af dabigatran er lav (34-35 %) og koncentrationsuafhængig. Fordelingsvolumen var 60-70 l, hvilket overstiger mængden af den samlede kropsvæske og antyder en moderat vævsfordeling af dabigatran.

Biotransformation

Dabigatrans metabolisme og udskillelse blev undersøgt hos raske, mænd efter en enkelt intravenøs dosis radioaktivt mærket dabigatran. Efter en intravenøs dosis blev radioaktiviteten stammende fra dabigatran primært udskilt med urinen (85 %). Udskillelse gennem fæces udgjorde 6 % af den administrerede dosis. 168 timer efter administration lå genindvindingen af den samlede radioaktivitet på 88-94 % af den administrerede dosis. Dabigatran konjugeres under dannelsen af farmakologisk aktive acylglucuronider. Der findes fire positionelle isomerer, 1-O, 2-O, 3-O og 4-O-acylglucuronid, som hver tegner sig for mindre end 10 % af den samlede dabigatran i plasma. Kun med meget sensitive analytiske metoder kunne der identificeres spor af andre metabolitter. Dabigatran udskilles primært i uændret form med urinen med en hastighed på ca. 100 ml/min, svarende til den glomerulære filtrationshastighed.

Elimination

Plasmakoncentrationer for dabigatran viste et biekspontielt fald med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 11 timer hos raske ældre. Efter flere doser observeredes en terminal halveringstid på ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges ved nedsat nyrefunktion, som vist i tabel 25.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I fase I-studier var eksponering (AUC) af dabigatran efter oral administration af dabigatranetexilat ca. 2,7 gange højere hos voksne frivillige med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 ml/min) end hos dem uden nedsat nyrefunktion.

Hos nogle få voksne frivillige med svært nedsat nyrefunktion (CrCL 10-30 ml/min) var eksponeringen (AUC) for dabigatran ca. 6 gange højere og halveringstiden ca. 2 gange længere end det, man så hos en population uden nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Tabel 25: Halveringstid for total dabigatran hos raske og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Glomerulær filtrationshastighed (CrCL) [ml/min]	gMean (gCV %; range) Halveringstid [h]
>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)

Derudover blev dabigatraneksponering (ved *trough* og *peak*) vurderet i et prospektivt, *open-label*, randomiseret, farmakokinetisk studie hos NVAF-patienter med svært nedsat nyrefunktion (defineret som kreatininclearance [CrCL] 15-30 ml/min), der fik dabigatranetexilat 75 mg to gange dagligt. Dette behandlingsregime førte til en geometrisk gennemsnitlig *trough*-koncentration på 155 ng/ml (gCV 76,9 %), målt straks før administration af den næste dosis, og til en geometrisk gennemsnitlig *peak*-koncentration på 202 ng/ml (gCV 70,6 %), målt to timer efter administration af den sidste dosis.

Elimination af dabigatran ved hæmodialyse blev undersøgt hos 7 voksne patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) uden atrieflimren. Dialysen blev udført med en dialysatgennemstrømningshastighed på 700 ml/min, var af fire timers varighed og med en blodgennemstrømningshastighed på enten 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Dette resulterede i en reduktion af dabigatrankoncentrationerne på henholdsvis 50 % og 60 %. Mængden af aktivt stof, der fjernes ved dialyse, er proportional med blodgennemstrømningshastigheden op til en blodgennemstrømningshastighed på 300 ml/min. Dabigatrans antikoagulationsaktivitet aftog med faldende plasmakoncentration, og proceduren havde ingen indvirkning på de farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold.

Den mediane CrCL i RE-LY var 68,4 ml/min. Hos næsten halvdelen (45,8 %) af RE-LY patienterne var CrCL >50-≤80 ml/min. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 ml/min) havde i gennemsnit mellem 2,29 gange og 1,81 gange højere præ- og post-dosis dabigatran-plasmakoncentrationer, i forhold til patienter uden nedsat nyrefunktion (CrCL ≥80 ml/min).

Den mediane CrCL i RE-COVER-studiet var 100,43 ml/min. 21,7 % af patienterne havde let nedsat nyrefunktion (CrCL >50-≤80 ml/min), og 4,5 % havde moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 ml/min). Patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion havde ved *steady state* gennemsnitligt henholdsvis 1,7 gange og 3,4 gange højere dabigatran-*trough*-koncentration sammenlignet med patienter med CrCL >80 ml/min. Tilsvarende værdier for CrCL sås i RE-COVER II.

Den mediane CrCL i RE-MEDY- og RE-SONATE-studierne var henholdsvis 99,0 ml/min og 99,7 ml/min. Henholdsvis 22,9 % og 22,5 % af patienterne havde CrCL >50-≤80 ml/min, og henholdsvis 4,1 % og 4,8 % havde CrCL mellem 30 og 50 ml/min i RE-MEDY- og RE-SONATE-studierne.

Ældre

Specifikke farmakokinetiske fase I-studier viste, at hos ældre er AUC 40-60 % større og C_{max} mere end 25 % højere end hos unge.

Alderens indflydelse på dabigatrans kinetik blev bekræftet i RE-LY-studiet med en cirka 31 % højere *trough*-koncentration for patienter ≥75 år og med omkring 22 % lavere *trough*-koncentration hos patienter <65 år sammenlignet med patienter mellem 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Man så ingen ændring i dabigatran-eksponering hos 12 voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) sammenlignet med 12 kontrolpersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

Vægt

For voksne patienter, der vejer >100 kg, var *trough*-koncentrationen 20 % lavere sammenlignet med voksne patienter på 50-100 kg. De fleste patienter (80,8 %) vejede \geq 50-100 kg, og for dem sås ingen klar forskel (se pkt. 4.2 og 4.4). For voksne patienter <50 kg er kun begrænsede data tilgængelige.

Køn

Hos kvindelige AF-patienter målt i gennemsnit 30 % højere *trough* og post-dosis koncentrationer. Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 4.2).

Etnisk oprindelse

Der er ikke observeret klinisk relevante etniske forskelle i dabigatrans kinetik eller dynamik mellem kaukasiske, afro-amerikanske, latin-amerikanske, japanske eller kinesiske patienter.

Pædiatrisk population

Oral administration af dabigatranetexilat i henhold til den protokoldefinerede doseringsalgoritme resulterede i eksponering inden for intervallet, der blev observeret hos voksne med DVT/LE. Baseret på den poolede analyse af farmakokinetiske data fra studierne DIVERSITY og 1160.108, var de observerede geometrisk gennemsnitlige *trough*-eksponeringer 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml og 99,1 ng/ml hos henholdsvis 0 til <2-årige, 2 til <12-årige og 12 til <18-årige pædiatriske VTE-patienter.

Farmakokinetiske interaktioner

In vitro-interaktionsstudier viste ingen hæmning eller induktion af de vigtigste isoenzymer af cytokrom P450. Dette er bekræftet i *in vivo*-studier med raske frivillige, som ikke viste interaktion mellem dabigatran og følgende aktive stoffer: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-gp-transporterinteraktion) og diclofenac (CYP2C9).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet.

De virkninger, der blev observeret i de udførte studier af toksicitet efter gentagne doser skyldtes dabigatrans kraftige farmakodynamiske effekt.

Der blev observeret en påvirkning af fertiliteten hos hundyr ved et fald i implantationer og en øgning i præimplantationstab ved 70 mg/kg (5 gange plasmaeksponeringen hos patienter). Hos rotter og kaniner sås et fald i fostervægt og levedygtighed samt en stigning i foster-variation ved doser, der var toksiske for moderdyret (5 til 10 gange plasmaeksponeringen hos patienterne). I det præ- og postnatale studie sås en stigning i fostermortalitet ved doser, der var toksiske for moderdyret (en dosis, der svarer til en plasmaeksponering 4 gange højere end observeret hos patienter).

I et toksicitetsstudie udført med unge Han Wistar-rotter, blev mortalitet forbundet med blødningstilfælde ved lignende eksponeringer, hvor blødning sås hos voksne dyr. Hos både voksne og unge rotter anses mortalitet at være forbundet med dabigatrans overdrevne farmakologiske aktivitet i forbindelse med anvendelsen af

mekanisk kraft under dosering og håndtering. Data fra toksicitetsstudiet med unge dyr indikerede hverken en øget sensitivitet for toksicitet eller nogen som helst specifik toksicitet for unge dyr.

Der var ingen tegn på tumorigent potentiale i livslange studier med mus og rotter ved dabigatrandoser op til maks. 200 mg/kg.

Den aktive del af dabigatranetexilatmesilat, dabigatran, nedbrydes ikke i miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Vinsyre (E334)

Hypromellose (E464)

Talcum (E553b)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselskal

Titandioxid (E171)

Hypromellose (E464)

Sort trykssvæte

Shellac (E904)

Propylenglycol (E1520)

Sort jernoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

Beholder: Efter anbrud: 60 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

OPA/Alu/tørremiddel PE-PET/Alu/PE-blistre med 10, 30, 60 og 180 hårde kapsler i en karton.

OPA/Alu/tørremiddel PE-PET/Alu/PE perforerede enkelt-dosis-blistre med 10×1, 30×1, 60×1 og 180×1 hårde kapsler i en karton.

Polypropylenbeholder med børnesikret låg indeholdende 60 hårde kapsler i en karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/017
EU/1/22/1665/018
EU/1/22/1665/019
EU/1/22/1665/020
EU/1/22/1665/021
EU/1/22/1665/022
EU/1/22/1665/023
EU/1/22/1665/024
EU/1/22/1665/027

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. maj 2023.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsforanstaltninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c. stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal for hver terapeutisk indikation fremstille uddannelsesmateriale rettet mod de læger, som forventes at ordinere/anvende Dabigatran etexilate Accord. Dette uddannelsesmateriale skal øge opmærksomheden om den potentielle risiko for blødning ved behandling med Dabigatran etexilate Accord og give vejledning i, hvorledes denne risiko håndteres.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og den nationale ansvarlige myndighed skal blive enige om indhold og udformning af uddannelsesmateriale og om en kommunikationsplan forud for udlevering af uddannelsesmateriale. Uddannelsesmateriale skal være klar til distribution for alle terapeutiske indikationer før lancering i medlemslandet.

Uddannelsesmateriale for læger skal indeholde:

- Produktresumé
- Ordinationsvejledninger
- Patientkort

Ordinationsvejledningen skal indeholde følgende hovedpunkter om sikkerhed:

- Oplysning om populationer med potentielt højere risiko for blødninger
- Information om lægemidler, der er kontraindiceret eller som bør anvendes med forsigtighed pga. øget risiko for blødning og/eller øget dabigatraneksponering
- Kontraindikation for patienter med hjerteklapprotese, der kræver behandling med antikoagulans
- Doseringstabeller over de forskellige doseringsformer (kun for pædiatrisk VTE)
- Anbefaling om måling af nyrefunktion
- Anbefalinger til dosisnedsættelse i risikopopulationer (kun for indikationer for voksne)
- Håndtering af situationer med overdosering
- Brug af koagulationstest og tolkning af samme
- At alle patienter skal have udleveret et patientkort og informeres om:
 - Tegn og symptomer på blødning, og hvornår man skal kontakte sundhedspersonale
 - Vigtigheden af compliance
 - Nødvendigheden af altid at have patientskortet på sig
 - Nødvendigheden af at oplyse sundhedspersoner om alle andre lægemidler, de aktuelt tager
 - Nødvendigheden af at oplyse sundhedspersoner om, at de tager Dabigatran etexilate Accord, hvis de skal opereres eller have foretaget invasive indgreb.
- Instruktion i, hvordan Dabigatran etexilate Accord skal tages

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også sørge for, at der i hver lægemiddelpakning er et patientkort med teksten fra bilag III.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTERKARTON til 75 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 75 mg hårde kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

10 kapsler

30 kapsler

60 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Patientkort i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/001-003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapsler

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL 75 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 75 mg hårde kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTDOSISBLISTER TIL 75 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 75 mg hårde kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

10×1 kapsel

30×1 kapsel

60×1 kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Patientkort i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/004-006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER TIL 75 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BEHOLDER TIL 75 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 75 mg hårde kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

60 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Patientkort i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter åbning: Beholderens indhold kan bruges i op til 60 dage.
Åbningsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/025

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL BEHOLDER til 75 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

60 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Patientkort i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter første åbning kan beholderens indhold bruges i op til 60 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/025

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTERKARTON TIL 110 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 110 mg hårde kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

10 kapsler

30 kapsler

60 kapsler

100 kapsler

180 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Patientkort i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C .

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/007-011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL 110 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTDOSISBLISTER TIL 110 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 110 mg hårde kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

10×1 capsule

30×1 kapsel

60×1 kapsel

100×1 kapsel

180×1 kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Patientkort i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/012-016

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER TIL 110 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 110 mg kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BEHOLDER TIL 110 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 110 mg hårde kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

60 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Patientkort i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter første åbning kan beholderens indhold bruges i op til 60 dage.
Åbningsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/026

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dabigatran etexilate Accord 110 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ETIKET TIL BEHOLDER TIL 110 mg**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 110 mg hårde kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

60 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Patientkort i pakningen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT
FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter første åbning må beholderens indhold bruges i op til 60 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C .

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/026

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTERKARTON til 150 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 150 mg hårde kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

10 kapsler
30 kapsler
60 kapsler
180 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Patientkort i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/017-020

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dabigatran etexilate Accord 75 mg kapsler

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL 150 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTDOSISBLISTER TIL 150 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 150 mg hårde kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

10×1 kapsel

30×1 kapsel

60×1 kapsel

180×1 kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Patientkort i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/021-024

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER TIL 150 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kapsler
dabigatranetexilat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BEHOLDER TIL 150 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 150 mg hårde kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

60 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Patientkort i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter åbning: Beholderens indhold kan bruges i op til 60 dage.
Åbningsdato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/027

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dabigatran etexilate Accord 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL BEHOLDER til 150 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Accord 150 mg kapsler
dabigatranetexilat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

60 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Synkes hel. Kapslen må ikke tygges eller deles.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Patientkort i pakningen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter første åbning kan beholderens indhold bruges i op til 60 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1665/027

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Dabigatran etexilate Accord 75 mg, hårde kapsler dabigatranetexilat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Dabigatran etexilate Accord til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Accord
3. Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dabigatran etexilate Accord indeholder det aktive stof dabigatranetexilat, og hører til en gruppe lægemidler, der kaldes antikoagulantia (blodfortyndende lægemidler). Det virker ved at blokere for et stof i kroppen, som er involveret i dannelsen af blodpropper.

Dabigatran etexilate Accord anvendes til voksne for at:

- forebygge dannelse af blodpropper i venerne efter udskiftning af knæ- eller hofte.

Dabigatran etexilate Accord anvendes til børn for at:

- behandle blodpropper samt forebygge nye blodpropper.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Accord

Tag ikke Dabigatran etexilate Accord

- hvis du er allergisk over for dabigatranetexilat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dabigatran etexilate Accord (angivet i punkt 6)
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion
- hvis du aktuelt bløder
- hvis du har en sygdom i et af dine organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, tilskadekomst eller blødning i hjernen, en nylig operation i hjernen eller øjnene)
- hvis du har øget tendens til at bløde. Denne kan være medfødt, have ukendte årsager eller skyldes andre lægemidler

- hvis du tager andet lægemiddel til at forebygge blodpropper (f.eks. warfarin, rivaroxaban, apixaban eller heparin) bortset fra ved skift til andet blodfortyndende lægemiddel, hvis du samtidig har et venekateter eller arteriekateter, og du får heparin i det kateter for at holde det åbent eller mens dit hjerteslag vender tilbage til normalen ved en procedure kaldet kateterablation for atrieflimren
- hvis du har alvorligt nedsat leverfunktion eller en leversygdom, som kan være livstruende
- hvis du tager ketoconazol eller itraconazol, som er lægemidler til behandling af svampeinfektioner
- hvis du tager oralt ciclosporin, som er et lægemiddel til forebyggelse af organafstødning efter transplantation
- hvis du tager dronedaron, som er et lægemiddel til behandling af en unormal hjerterytme
- hvis du tager et kombinationspræparat med glecaprevir og pibrentasvir, et antiviralt lægemiddel, der anvendes til at behandle hepatitis C
- hvis du har en kunstig hjerteklap, der kræver permanent blodfortynding.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Dabigatran etexilate Accord. Det kan også være nødvendigt at kontakte lægen, mens du er i behandling med dette lægemiddel, hvis du får symptomer, eller hvis du skal opereres.

Fortæl det til din læge, hvis du har eller har haft en medicinsk tilstand eller sygdom, især dem, der er nævnt i den følgende liste:

- hvis du har en øget risiko for blødninger, såsom:
 - hvis du har haft en blødning for nylig
 - hvis du har fået taget et stykke væv ud (en biopsi) i løbet af den sidste måned
 - hvis du har haft en alvorlig skade (f.eks. knoglebrud, kvæstelse i hovedet eller en skade, der har krævet operation)
 - hvis du lider af en betændelseslignende tilstand i spiserøret eller maven
 - hvis du har problemer med tilbageløb af mavesaft til spiserøret
 - hvis du får lægemidler, der kan øge risikoen for blødning. Se 'Brug af andre lægemidler sammen med Dabigatran etexilate Accord' nedenfor
 - hvis du tager antiinflammatoriske lægemidler, såsom diclofenac, ibuprofen, piroxicam
 - hvis du har en betændelsestilstand i hjertet (bakteriel endocardit)
 - hvis du ved, at du har nedsat nyrefunktion eller du lider af dehydrering (symptomer omfatter tørstfornemmelse og en reduceret mængde mørkfarvet (koncentreret)/skummende urin)
 - hvis du er over 75 år
 - hvis du er voksen og vejer 50 kg eller mindre
 - kun, hvis det anvendes til børn: hvis barnet har en infektion omkring eller i hjernen.
- hvis du har haft et hjerteanfald, eller du er blevet diagnosticeret med sygdomme, som øger risikoen for at få et hjerteanfald.
- hvis du har en leversygdom, som er forbundet med en påvirkning af blodprøveresultater. Hvis det er tilfældet, frarådes brugen af dette lægemiddel.

Vær særlig forsigtig med Dabigatran etexilate Accord

- hvis du har behov for en operation: I dette tilfælde skal behandling med Dabigatran etexilate Accord midlertidigt stoppes, da der er en øget risiko for blødning under og kort efter en operation. Det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Accord før og efter operationen nøjagtigt på de tidspunkter, som du har fået fortalt af lægen.
- hvis en operation involverer et kateter eller en injektion i rygmarven (f.eks. for epidural eller spinal anæstesi eller smertelindring):
 - det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Accord før og efter operationen nøjagtigt på de tidspunkter, som du har fået fortalt af lægen.
 - fortæl det straks til lægen, hvis dine ben bliver følelsesløse eller svage, eller du får problemer med tarmen eller blæren efter endt anæstesi, da det er nødvendigt med akut behandling.

- hvis du falder eller kommer til skade, især hvis du slår hovedet, skal du straks søge lægehjælp. Det kan være nødvendigt, at du bliver undersøgt af en læge, da du kan have en øget risiko for blødning.
- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres.

Brug af andre lægemidler sammen med Dabigatran etexilate Accord

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. **Fortæl det især til lægen, før du tager Dabigatran etexilate Accord, hvis du tager et af de nedenstående lægemidler:**

- lægemidler, der mindsker blodets evne til at størkne (f.eks. warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, heparin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylsyre)
- lægemidler til behandling af svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol, itraconazol), bortset fra lægemidler til brug på huden
- lægemidler til behandling af uregelmæssig hjerterytme (f.eks. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).
- Hvis du tager lægemidler, der indeholder amiodaron, kinidin eller verapamil, kan lægen fortælle dig, at du skal bruge en reduceret dosis Dabigatran etexilate Accord, afhængig af sygdommen, som du har fået det ordineret mod. Se også punkt 3.
- lægemidler til forebyggelse af organafstødning efter transplantation (f.eks. tacrolimus eller ciclosporin)
- et kombinationspræparat med glecaprevir og pibrentasvir (et antiviralt lægemiddel, der anvendes til at behandle hepatitis C)
- antiinflammatoriske og smertelindrende lægemidler (f.eks. acetylsalicylsyre, ibuprofen, diclofenac)
- perikon, et naturlægemiddel som bruges mod depression
- lægemidler mod depression, der kaldes selektive serotonin-genoptagelseshæmmere eller serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere
- rifampicin eller clarithromycin (to antibiotika)
- antiviralt lægemiddel mod aids (f.eks. ritonavir)
- visse former for lægemidler til behandling af epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin).

Graviditet og amning

Virkningen af Dabigatran etexilate Accord på graviditet og et ufødt barn kendes ikke. Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid, medmindre din læge siger, at det er sikkert nok for dig. Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder, bør du undgå graviditet, mens du tager Dabigatran etexilate Accord.

Du må ikke amme, mens du tager Dabigatran etexilate Accord.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dabigatran etexilate Accord påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Dabigatran etexilate Accord indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord kapsler kan anvendes til voksne og børn i alderen 8 år eller ældre, som kan synke kapslerne hele. Fås også som dabigatran etexilate overtrukket granulat til behandling af børn under 12 år, så snart barnet er i stand til at synke blød mad.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Tag Dabigatran etexilate Accord som anbefalet herunder for de forskellige indikationer:

Forebyggelse af dannelse af blodpropper efter udskiftning af knæ- eller hofte

Den anbefalede dosis er **220 mg 1 gang om dagen** (taget som 2 kapsler på 110 mg).

Hvis din **nyrefunktion er nedsat** til mindre end det halve, eller hvis du er **75 år eller ældre**, er den anbefalede dosis **150 mg 1 gang dagligt** (taget som 2 kapsler på 75 mg).

Hvis du tager lægemidler, der indeholder **amiodaron, kinidin eller verapamil**, er den anbefalede dosis **150 mg 1 gang dagligt** (taget som 2 kapsler på 75 mg).

Hvis du tager lægemidler, der **indeholder verapamil, og du har en nedsat nyrefunktion** med mere end halvdelen, bør du behandles med en reduceret dosis på **75 mg** Dabigatran etexilate Accord, fordi din risiko for blødning kan være øget.

Ved begge slags operationer er det sådan, at behandlingen ikke påbegyndes, hvis det stadig bløder fra operationssåret. Hvis behandlingen først kan begynde dagen efter operationen, skal du begynde doseringen med at tage 2 kapsler 1 gang dagligt.

Efter udskiftning af knæ

Du skal begynde behandlingen med Dabigatran etexilate Accord, inden for 1-4 timer efter operationen er afsluttet, med 1 kapsel. Derefter skal du tage 2 kapsler 1 gang dagligt i totalt 10 dage.

Efter udskiftning af hofte

Du skal begynde behandlingen med Dabigatran etexilate Accord, inden for 1-4 timer efter operationen er afsluttet, med 1 kapsel. Derefter skal du tage 2 kapsler 1 gang dagligt i totalt 28-35 dage.

Behandling af blodpropper samt forebyggelse af nye blodpropper hos børn

Dabigatran etexilate Accord skal tages to gange dagligt, én dosis om morgenen og én dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Intervallet mellem doseringer skal være så tæt på 12 timer som muligt.

Den anbefalede dosis afhænger af vægt og alder. Din læge vil bestemme den korrekte dosis. Din læge kan justere dosis i løbet af behandlingen. Bliv ved med at bruge alle andre lægemidler, medmindre lægen beder dig om at stoppe brugen af nogen af dem.

Tabel 1 viser den enkelte og den samlede dosis Dabigatran etexilate Accord i milligram (mg). Doserne afhænger af patientens vægt i kilo (kg) og alder i år.

Tabel 1: Doseringstabel for Dabigatran etexilate Accord kapsler

Vægt-/alderskombinationer		Enkeltdosis	Samlet daglig dosis
Vægt i kg	Alder i år	i mg	i mg
11 til under 13 kg	8 til under 9 år	75	150
13 til under 16 kg	8 til under 11 år	110	220
16 til under 21 kg	8 til under 14 år	110	220
21 til under 26 kg	8 til under 16 år	150	300
26 til under 31 kg	8 til under 18 år	150	300
31 til under 41 kg	8 til under 18 år	185	370
41 til under 51 kg	8 til under 18 år	220	440
51 til under 61 kg	8 til under 18 år	260	520
61 til under 71 kg	8 til under 18 år	300	600
71 til under 81 kg	8 til under 18 år	300	600
81 kg eller derover	10 til under 18 år	300	600

Enkeltdoser, der kræver kombinationer af flere end én kapsel:

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

Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord kan tages sammen med eller uden mad. Synk kapslen hel med et glas vand for at lette passagen til mavesækken. Lad være med at knække eller tygge kapslen eller tage indholdet ud, da det kan øge blødningsrisikoen.

Skift i blodfortyndende behandling

Skift ikke blodfortyndende behandling, uden specifik rådgivning fra lægen.

Hvis du har taget for meget Dabigatran etexilate Accord

Hvis du har taget for meget af dette lægemiddel, øges risikoen for blødning. Kontakt straks lægen, hvis du har taget for mange kapsler. Specifikke behandlingsmuligheder er tilgængelige.

Hvis du har glemt at tage Dabigatran etexilate Accord

Forebyggelse af dannelse af blodpropper efter udskiftning af knæ- eller hofte

Fortsæt næste dag med dine resterende daglige doser Dabigatran etexilate Accord på samme tidspunkt, som du plejer.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Behandling af blodpropper samt forebyggelse af nye blodpropper hos børn

En glemte dosis kan stadig tages op til 6 timer før næste dosis skal tages.

En glemte dosis skal udelades, hvis den resterende tid, før næste dosis skal tages, er under 6 timer.

Du må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Dabigatran etexilate Accord

Tag Dabigatran etexilate Accord nøjagtigt som foreskrevet. Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at tale med lægen, da risikoen for at udvikle en blodprop kan være større, hvis du stopper for tidligt med behandlingen. Kontakt lægen, hvis du oplever fordøjelsesbesvær, efter du har taget Dabigatran etexilate Accord.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan, som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Dabigatran etexilate Accord virker på blodets størkning, så de fleste bivirkninger er tegn på blå mærker eller blødninger. Alvorlig eller svær blødning kan forekomme, de udgør de mest alvorlige bivirkninger og kan, uafhængigt af, hvor blødningen forekommer, være invaliderende, livstruende eller endog med dødelig udgang. Sådanne blødninger er ikke altid synlige.

Kontakt straks lægen, hvis du får en blødning, som ikke stopper af sig selv eller der opstår tegn på længerevarende eller kraftig blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse). Din læge kan i så fald beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre dit lægemiddel.

Kontakt straks lægen, hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed.

De nedenfor anførte mulige bivirkninger er grupperet efter, hvor ofte de kan forekomme:

Forebyggelse af dannelse af blodpropper efter udskiftning af knæ- eller hofte

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- nedsat indhold af hæmoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemer)
- unormale laboratorietestresultater for leverfunktionen.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- blødning kan forekomme fra næsen, i maven eller tarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen der farver urinen pink eller rød), fra hæmorider, fra endetarmen, under huden, i led, fra eller efter et uheld, eller efter en operation
- blodudtrækninger eller blå mærker efter operation
- blod i afføringen fundet ved laboratorieanalyse
- nedsat antal røde blodlegemer
- fald i andelen af blodlegemer
- allergisk reaktion
- opkastning
- hyppig løs eller vandig afføring
- utilpashed
- sårsekret (udsvivning af væske fra operationssåret)
- stigning i leverenzymmer
- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene på grund af lever- eller blodproblemer.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- blødning
- blødning kan forekomme i hjernen, fra operationssnittet, fra et injektionssted eller fra det sted, hvor et kateter går ind i en vene
- blodigt udflåd fra det sted, hvor et kateter går ind i en vene
- ophostning af blod eller blodigt spyt
- nedsat antal blodplader
- nedsat antal røde blodlegemer efter en operation
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelser i ansigtet eller svælget
- hududslæt fremtrædende som mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion

- pludselig ændring af hudens farve og udseende
- kløe
- mavesår eller sår i tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- betændelseslignende tilstand i spiserør og mave
- tilbageløb af mavesaft til spiserøret
- mavesmerter
- fordøjelsesbesvær
- synkebesvær
- sårvæske
- sårvæske efter operation.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data):

- vejtrækningsbesvær eller hvæsende vejtrækning
- nedsat antal af eller endog mangel på hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)
- hårtab.

Behandling af blodpropper samt forebyggelse af nye blodpropper hos børn

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- nedsat antal røde blodlegemer
- nedsat antal blodplader
- hududslæt fremtrædende som mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion
- pludselig ændring af hudens farve og udseende
- blodansamling
- næseblod
- tilbageløb af mavesaft til spiserøret
- opkastning
- kvalme
- hyppig løs eller vandig afføring
- fordøjelsesbesvær
- hårtab
- stigning i leverenzzymer.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- nedsat antal hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)
- blødning kan forekomme i maven eller tarmen, fra hjernen, fra endetarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen, der farver urinen pink eller rød) eller under huden
- nedsat indhold af hæmoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemer)
- fald i andelen af blodlegemer
- kløe
- ophostning af blod eller blodigt spyt
- mavesmerter
- betændelseslignende tilstand i spiserør og mave
- allergisk reaktion
- synkebesvær
- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene på grund af lever- eller blodproblemer.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data):

- mangel på hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejtrækningsbesvær eller svimmelhed
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelser i ansigtet eller svælget
- vejtrækningsbesvær eller hvæsende vejtrækning
- blødning

- blødning kan forekomme i et led eller fra et uheld, efter operation, eller fra et injektionssted, eller fra det sted, hvor et kateter går ind i en vene
- blødning kan forekomme fra hæmorider
- mavesår eller sår i tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- unormale laboratorietestresultater for leverfunktionen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen, blisteren og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Efter første åbning af beholderen, skal indholdet bruges inden for 60 dage.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dabigatran etexilate Accord indeholder:

- Aktivt stof: dabigatran. Hver hård kapsel indeholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat).
- Øvrige indholdsstoffer: vinsyre (E334), hypromellose (E464), talcum (E553b), hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellosenatrium (E468) og magnesiumstearat (E572) (se punkt 2 "Dabigatranetexilat Accord indeholder natrium").
Kapselskallen består af titandioxid (E171) og hypromellose (E464).
Den sorte trykssvæerte består af shellac (E904), propylenglycol (E1520), sort jernoxid (E172) og kaliumhydroxid (E525).

Udseende og pakningsstørrelser

Dabigatran etexilate Accord 75 mg er hårde kapsler, størrelse "2" (ca. 18×6 mm) kapsel med hvid, uigennemsigtig hætte påtrykt "MD" og hvid uigennemsigtig underdel påtrykt "75" med sort blæk. Kapslen indeholder en blanding af hvide til lysegule farvede pellets og lysegult granulat.

Dabigatran etexilate Accord 75 mg hårde kapsler fås i pakninger med OPA/Alu/tørremiddel PE-PET/Alu/PE-blistre med 10, 30 og 60 kapsler i en karton.

Dabigatran etexilate Accord 75 mg hårde kapsler fås i pakninger med OPA/Alu/tørremiddel PE-PET/Alu/PE perforerede enkeltdosis-blistre med 10×1, 30×1 og 60×1 kapsler i en karton.

Dabigatran etexilate Accord 75 mg hårde kapsler fås i pakninger med polypropylenbeholder med børnesikret låg indeholdende 60 kapsler i en karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Dabigatran etexilate Accord 110 mg, hårde kapsler dabigatranetexilat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Dabigatran etexilate Accord til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Accord
3. Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dabigatran etexilate Accord indeholder det aktive stof dabigatranetexilat, og hører til en gruppe lægemidler, der kaldes antikoagulantia (blodfortyndende lægemidler). Det virker ved at blokere for et stof i kroppen, som er involveret i dannelsen af blodpropper.

Dabigatran etexilate Accord anvendes til voksne for at:

- forebygge dannelse af blodpropper i venerne efter udskiftning af knæ- eller hofte.
- forhindre blodpropper i hjernen (apopleksi) og i andre blodkar i kroppen, hvis du har en form for uregelmæssig hjerterytme, der kaldes non-valvulær atrieflimren, og mindst en yderligere risikofaktor.
- behandle blodpropper i vener i ben og lunger, samt forebyggelse af sådanne nye blodpropper.

Dabigatran etexilate Accord anvendes til børn for at:

- behandle blodpropper samt forebygge nye blodpropper.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Accord

Tag ikke Dabigatran etexilate Accord

- hvis du er allergisk over for dabigatranetexilat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dabigatran etexilate Accord (angivet i punkt 6)
- hvis du har svært nedsat nyrefunktion
- hvis du aktuelt bløder
- hvis du har en sygdom i et af dine organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, tilskadekomst eller blødning i hjernen, en nylig operation i hjernen eller øjnene)

- hvis du har øget tendens til at bløde. Denne kan være medfødt, have ukendte årsager eller skyldes andre lægemidler
- hvis du tager andre lægemidler til at forebygge blodpropper (f.eks. warfarin, rivaroxaban, apixaban eller heparin) bortset fra ved skift til andet blodfortyndende lægemiddel, hvis du samtidig har et venekateter eller arteriekateter, og du får heparin i det kateter for at holde det åbent eller mens dit hjerteslag vender tilbage til normalen ved en procedure kaldet kateterablation for atrieflimren
- hvis du har svært nedsat leverfunktion eller en leversygdom, som kan være livstruende
- hvis du tager ketoconazol eller itraconazol, som er lægemidler til behandling af svampeinfektioner
- hvis du tager oralt ciclosporin, som er et lægemiddel til forebyggelse af organafstødning efter transplantation
- hvis du tager dronedaron, som er et lægemiddel til behandling af en unormal hjerterytme
- hvis du tager et kombinationspræparat med glecaprevir og pibrentasvir, et antiviralt lægemiddel, der anvendes til at behandle hepatitis C
- hvis du har en kunstig hjerteklap, der kræver permanent blodfortynding.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Dabigatran etexilate Accord. Det kan også være nødvendigt at kontakte lægen mens du er i behandling med dette lægemiddel, hvis du får symptomer, eller hvis du skal opereres.

Fortæl det til din læge, hvis du har eller har haft en medicinsk tilstand eller sygdom, især dem, der er nævnt i den følgende liste:

- hvis du har en øget risiko for blødninger, såsom:
 - hvis du har haft en blødning for nylig
 - hvis du har fået taget et stykke væv ud (en biopsi) i løbet af den sidste måned
 - hvis du har haft en alvorlig skade (f.eks. knoglebrud, kvæstelse i hovedet eller en skade, der har krævet operation)
 - hvis du lider af en betændelseslignende tilstand i spiserøret eller maven
 - hvis du har problemer med tilbageløb af mavesaft til spiserøret
 - hvis du får lægemidler, der kan øge risikoen for blødning. Se 'Brug af andre lægemidler sammen med Dabigatran etexilate Accord' nedenfor
 - hvis du tager antiinflammatoriske lægemidler, såsom diclofenac, ibuprofen, piroxicam
 - hvis du har en betændelsestilstand i hjertet (bakteriel endocardit)
 - hvis du ved, at du har nedsat nyrefunktion eller du lider af dehydrering (symptomer omfatter tørstfornemmelse og en reduceret mængde mørkfarvet (koncentreret)/skummende urin)
 - hvis du er over 75 år
 - hvis du er voksen og vejer 50 kg eller mindre
 - kun, hvis det anvendes til børn: hvis barnet har en infektion omkring eller i hjernen.
- hvis du har haft et hjerteanfald, eller du er blevet diagnosticeret med sygdomme, som øger risikoen for at få et hjerteanfald.
- hvis du har en leversygdom, som er forbundet med en påvirkning af blodprøveresultater. Hvis det er tilfældet, frarådes brugen af dette lægemiddel.

Vær særlig forsigtig med Dabigatran etexilate Accord

- hvis du har behov for en operation:
- I dette tilfælde skal behandling med Dabigatran etexilate Accord midlertidigt stoppes, da der er en øget risiko for blødning under og kort efter en operation. Det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Accord før og efter operationen nøjagtigt på de tidspunkter, som du har fået fortalt af lægen.
- hvis en operation involverer et kateter eller en injektion i rygmarven (f.eks. for epidural eller spinal anæstesi eller smertelindring):
 - det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Accord før og efter operationen nøjagtigt på de tidspunkter, som du har fået fortalt af lægen.
 - fortæl det straks til lægen, hvis dine ben bliver følelseløse eller svage, eller du får problemer med tarmen eller blæren efter endt anæstesi, da det er nødvendigt med akut behandling.

- hvis du falder eller kommer til skade, især hvis du slår hovedet, skal du straks søge lægehjælp. Det kan være nødvendigt, at du bliver undersøgt af en læge, da du kan have en øget risiko for blødning.
- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres.

Brug af andre lægemidler sammen med Dabigatran etexilate Accord

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. **Fortæl det især til lægen, før du tager Dabigatran etexilate Accord, hvis du tager et af de nedenstående lægemidler:**

- lægemidler, der mindsker blodets evne til at størkne (f.eks. warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, heparin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylsyre)
- lægemidler til behandling af svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol, itraconazol), bortset fra lægemidler til brug på huden
- lægemidler til behandling af uregelmæssig hjerterytme (f.eks. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).
- Hvis du tager lægemidler, der indeholder amiodaron, kinidin eller verapamil, kan lægen fortælle dig, at du skal bruge en reduceret dosis Dabigatran etexilate Accord, afhængig af sygdommen, som du har fået det ordineret mod. Se punkt 3.
- lægemidler til forebyggelse af organafstødning efter transplantation (f.eks. tacrolimus eller ciclosporin)
- et kombinationspræparat med glecaprevir og pibrentasvir (et antiviralt lægemiddel, der anvendes til at behandle hepatitis C)
- antiinflammatorisk og smertelindrende lægemidler (f.eks. acetylsalicylsyre, ibuprofen, diclofenac)
- perikon, et naturlægemiddel som bruges mod depression
- lægemidler mod depression, der kaldes selektive serotonin-genoptagelseshæmmere eller serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere
- rifampicin eller clarithromycin (to antibiotika)
- antiviralt lægemiddel mod aids (f.eks. ritonavir)
- visse former for lægemidler til behandling af epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin).

Graviditet og amning

Virningen af Dabigatran etexilate Accord på graviditet og et ufødt barn kendes ikke. Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid, medmindre din læge siger, at det er sikkert nok for dig. Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder, bør du undgå graviditet, mens du tager Dabigatran etexilate Accord.

Du må ikke amme, mens du tager Dabigatran etexilate Accord.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dabigatran etexilate Accord påvirker ikke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

Dabigatran etexilate Accord indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord hårde kapsler kan anvendes til voksne og børn i alderen 8 år eller ældre, som kan synke kapslerne hele. Fås også som dabigatran etexilate overtrukket granulat til behandling af børn under 12 år, så snart barnet er i stand til at synke blød mad.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Tag Dabigatran etexilate Accord som anbefalet herunder for de forskellige indikationer:

Forebyggelse af dannelse af blodpropper efter udskiftning af knæ- eller hofte

Den anbefalede dosis er **220 mg 1 gang om dagen** (taget som 2 kapsler på 110 mg).

Hvis din **nyrefunktion er nedsat** til mindre end det halve, eller hvis du er **75 år eller ældre**, er den anbefalede dosis **150 mg 1 gang dagligt** (taget som 2 kapsler på 75 mg).

Hvis du tager lægemidler, der indeholder **amiodaron, kinidin eller verapamil**, er den anbefalede dosis **150 mg 1 gang dagligt** (taget som 2 kapsler på 75 mg).

Hvis du tager lægemidler, der **indeholder verapamil, og du har en nedsat nyrefunktion** med mere end halvdelen, bør du behandles med en reduceret dosis på **75 mg** Dabigatran etexilate Accord, fordi din risiko for blødning kan være øget.

Ved begge slags operationer er det sådan, at behandlingen ikke påbegyndes, hvis det stadig bløder fra operationssåret. Hvis behandlingen først kan begynde dagen efter operationen, skal du begynde doseringen med at tage 2 kapsler 1 gang dagligt.

Efter udskiftning af knæ

Du skal begynde behandlingen med Dabigatran etexilate Accord, inden for 1-4 timer efter operationen er afsluttet, med 1 kapsel. Derefter skal du tage 2 kapsler 1 gang dagligt i totalt 10 dage.

Efter udskiftning af hofte

Du skal begynde behandlingen med Dabigatran etexilate Accord, inden for 1-4 timer efter operationen er afsluttet, med 1 kapsel. Derefter skal du tage 2 kapsler 1 gang dagligt i totalt 28-35 dage.

Forebyggelse af blodpropper i hjernen og andre steder i blodkarrene ved unormal hjerterytme og behandling af blodpropper i vener i ben og lunger samt forebyggelse af nye blodpropper

Den anbefalede dosis er 300 mg, der tages som **1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt**.

Er du **80 år eller ældre**, så er den anbefalede dosis 220 mg, der tages som **1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt**.

Hvis du tager lægemidler, der **indeholder verapamil**, så bør dosis af Dabigatran etexilate Accord kun være 220 mg, der tages som **1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt**, fordi din risiko for blødning kan være øget.

Hvis du evt. har en **øget risiko for blødning**, kan din læge vælge at ordinere en dosis på 220 mg, der tages som **1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt**.

Hvis dit hjerteslag skal vende tilbage til normalen ved en procedure kaldet kardiovertering, kan du fortsætte med at tage dette lægemiddel. Tag Dabigatran etexilate Accord efter lægens anvisning.

Hvis du, ved en procedure der kaldes perkutan koronar intervention med stenting, har fået indsat medicinsk udstyr (en stent) i en blodåre for at holde den åben, kan du blive behandlet med Dabigatran etexilate Accord efter lægen har besluttet, at en normal kontrol af blodstørkningen er blevet opnået. Tag Dabigatran etexilate Accord efter lægens anvisning.

Behandling af blodpropper samt forebyggelse af nye blodpropper hos børn

Dabigatran etexilate Accord skal tages to gange dagligt, én dosis om morgenen og én dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Intervallet mellem doseringer skal være så tæt på 12 timer som muligt.

Den anbefalede dosis afhænger af vægt og alder. Din læge vil bestemme den korrekte dosis. Din læge kan justere dosis i løbet af behandlingen. Bliv ved med at bruge alle andre lægemidler, medmindre lægen beder dig om at stoppe brugen af nogen af dem.

Tabel 1 viser den enkelte og den samlede daglige dosis Dabigatran etexilate Accord i milligram (mg). Doserne afhænger af patientens vægt i kilo (kg) og alder i år.

Tabel 1: Doseringstabel for Dabigatran etexilate Accord kapsler

Vægt-/alderskombinationer		Enkeltdosis i mg	Samlet daglig dosis i mg
Vægt i kg	Alder i år		
11 til under 13 kg	8 til under 9 år	75	150
13 til under 16 kg	8 til under 11 år	110	220
16 til under 21 kg	8 til under 14 år	110	220
21 til under 26 kg	8 til under 16 år	150	300
26 til under 31 kg	8 til under 18 år	150	300
31 til under 41 kg	8 til under 18 år	185	370
41 til under 51 kg	8 til under 18 år	220	440
51 til under 61 kg	8 til under 18 år	260	520
61 til under 71 kg	8 til under 18 år	300	600
71 til under 81 kg	8 til under 18 år	300	600
81 kg eller derover	10 til under 18 år	300	600

Enkeltdoser, der kræver kombinationer af flere end én kapsel:

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

Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord kan tages sammen med eller uden mad. Synk kapslen hel med et glas vand for at lette passagen til mavesækken. Lad være med at knække eller tygge kapslen eller tage indholdet ud, da det kan øge blødningsrisikoen.

Skift i blodfortyndende behandling

Skift ikke blodfortyndende behandling, uden specifik rådgivning fra lægen.

Hvis du har taget for meget Dabigatran etexilate Accord

Hvis du har taget for meget af dette lægemiddel, øges risikoen for blødning. Kontakt straks lægen, hvis du har taget for mange kapsler. Specifikke behandlingsmuligheder er tilgængelige.

Hvis du har glemt at tage Dabigatran etexilate Accord

Forebyggelse af dannelse af blodpropper efter udskiftning af knæ- eller hofte

Fortsæt næste dag med dine resterende daglige doser Dabigatran etexilate Accord på samme tidspunkt, som du plejer.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Anvendelse til voksne: Forebyggelse af blodpropper i hjernen og andre steder i blodkarrene ved unormal hjerterytme og behandling af blodpropper i vener i ben og lunger samt forebyggelse af nye blodpropper

Anvendelse til børn: Behandling af blodpropper samt forebyggelse af nye blodpropper

En glemt dosis kan stadig tages op til 6 timer før næste dosis skal tages.
En glemt dosis skal udelades, hvis den resterende tid, før næste dosis skal tages, er under 6 timer.
Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Dabigatran etexilate Accord

Tag Dabigatran etexilate Accord nøjagtigt som foreskrevet. Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at tale med lægen, da risikoen for at udvikle en blodprop kan være større, hvis du stopper for tidligt med behandlingen. Kontakt lægen, hvis du oplever fordøjelsesbesvær, efter du har taget Dabigatran etexilate Accord.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan, som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Dabigatran etexilate Accord virker på blodets størkning, så de fleste bivirkninger er tegn på blå mærker eller blødninger. Alvorlig eller svær blødning kan forekomme, de udgør de mest alvorlige bivirkninger og kan, uafhængigt af, hvor blødningen forekommer, være invaliderende, livstruende eller endog med dødelig udgang. Sådanne blødninger er ikke altid synlige.

Kontakt straks lægen, hvis du får en blødning, som ikke stopper af sig selv eller der opstår tegn på længerevarende eller kraftig blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse). Din læge kan i så fald beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre dit lægemiddel.

Kontakt straks lægen, hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed.

De nedenfor anførte mulige bivirkninger er grupperet efter, hvor ofte de kan forekomme:

Forebyggelse af dannelse af blodpropper efter udskiftning af knæ- eller hofte

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- nedsat indhold af hæmoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemer)
- unormale laborietestresultater for leverfunktionen.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- blødning kan forekomme fra næsen, i maven eller tarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen der farver urinen pink eller rød), fra hæmorider, fra endetarmen, under huden, i led, fra eller efter et uheld, eller efter en operation
- blodansamling eller blå mærker efter operation
- blod i afføringen fundet ved laboratorieanalyse
- nedsat antal røde blodlegemer
- fald i andelen af blodlegemer
- allergisk reaktion
- opkastning
- hyppig løs eller vandig afføring
- utilpashed
- sårsekret (udsivning af væske fra operationssåret)
- stigning i leverenzzymer
- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene på grund af lever- eller blodproblemer.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- blødning
- blødning kan forekomme i hjernen, fra operationssnittet, fra et injektionssted eller fra det sted, hvor et kateter går ind i en vene
- blodigt udflåd fra det sted, hvor et kateter går ind i en vene
- ophostning af blod eller blodigt spyt
- nedsat antal blodplader
- nedsat antal røde blodlegemer efter en operation
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelser i ansigtet eller svælget
- hududslæt fremtrædende som mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion
- pludselig ændring af hudens farve og udseende
- kløe
- mavesår eller sår i tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- betændelseslignende tilstand i spiserør og mave
- tilbageløb af mavesaft til spiserøret
- mavesmerter
- fordøjelsesbesvær
- synkebesvær
- sårvæske
- sårvæske efter operation.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data):

- vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- nedsat antal af eller endog mangel på hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)
- hårtab.

Forebyggelse af blodpropper i hjernen og andre steder i blodkarrene ved unormal hjerterytme

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- blødning kan forekomme fra næsen, i maven eller tarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen, der farver urinen pink eller rød) eller under huden
- nedsat antal røde blodlegemer
- mavesmerter
- fordøjelsesbesvær
- hyppig løs eller vandig afføring
- utilpashed

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- blødning
- blødning kan forekomme fra hæmorider, fra endetarmen eller i hjernen
- blodansamling
- ophostning af blod eller blodigt spyt
- nedsat antal blodplader
- nedsat indhold af hæmoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemer)
- allergisk reaktion
- pludselig ændring af hudens farve eller udseende
- kløe
- mavesår eller sår i tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- betændelseslignende tilstand i spiserør og mave
- tilbageløb af mavesaft til spiserøret
- opkastning
- synkebesvær
- unormale laboratorietestresultater for leverfunktionen.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- blødning kan forekomme i et led, efter operation, efter tilskadekomst, fra et injektionssted, eller fra det sted, hvor et kateter går ind i en vene
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelser i ansigtet eller svælget
- hududslæt fremtrædende som mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion
- fald i andelen af blodlegemer
- stigning i leverenzymmer.
- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene på grund af lever- eller blodproblemer.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data):

- vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- nedsat antal af eller endog mangel på hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)
- hårtab.

I et af de kliniske studier var hyppigheden af hjerteanfald numerisk højere med Dabigatran etexilate Accord end med warfarin. Den samlede forekomst var lav.

Behandling af blodpropper i vener i ben og lunger samt forebyggelse af nye blodpropper

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- blødning kan forekomme fra næsen, i maven eller tarmen, fra endetarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen, der farver urinen pink eller rød) eller under huden
- fordøjelsesbesvær.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- blødning
- blødning kan forekomme i et led eller efter tilskadekomst
- blødning kan forekomme fra hæmorider
- nedsat antal røde blodlegemer
- blodansamling
- ophostning af blod eller blodigt spyt
- allergisk reaktion
- pludselig ændring af hudens farve eller udseende
- kløe
- mavesår eller sår i tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- betændelseslignende tilstand i spiserør og mave
- tilbageløb af mavesaft til spiserøret
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- hyppig løs eller vandig afføring
- unormale laboratorietestresultater for leverfunktionen
- stigning i leverenzymmer.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- blødning kan forekomme efter operation, fra et injektionssted eller fra det sted, hvor et kateter går ind i en vene eller i hjernen.
- nedsat antal blodplader
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelser i ansigtet eller svælget
- hududslæt fremtrædende som mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion
- synkebesvær.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data):

- vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- et fald i mængden af hæmoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemer)
- fald i andelen af blodlegemer
- nedsat antal af eller endog mangel på hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)
- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene på grund af lever- eller blodproblemer
- hårtab.

I studieprogrammet var hyppigheden af hjerteanfald højere med Dabigatran etexilate Accord end med warfarin. Den samlede forekomst var lav. Hyppigheden af hjerteanfald hos patienter behandlet med dabigatran svarede til hyppigheden af hjerteanfald hos patienter behandlet med placebo.

Behandling af blodpropper samt forebyggelse af nye blodpropper hos børn

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- nedsat antal røde blodlegemer
- nedsat antal blodplader
- hududslæt fremtrædende som mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion
- pludselig ændring af hudens farve og udseende
- blodansamling
- næseblod
- tilbageløb af mavesaft til spiserøret
- opkastning
- kvalme
- hyppig løs eller vandig afføring
- fordøjelsesbesvær
- hårtab
- stigning i leverenzymmer.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- nedsat antal hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)
- blødning kan forekomme i maven eller tarmen, fra hjernen, fra endetarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen, der farver urinen pink eller rød) eller under huden
- nedsat indhold af hæmoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemer)
- fald i andelen af blodlegemer
- kløe
- ophostning af blod eller blodigt spyt
- mavesmerter
- betændelseslignende tilstand i spiserør og mave
- allergisk reaktion
- synkebesvær
- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene på grund af lever- eller blodproblemer.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data):

- mangel på hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelser i ansigtet eller svælg
- vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- blødning
- blødning kan forekomme i et led eller fra et uheld, efter operation, eller fra et injektionssted, eller fra det sted, hvor et kateter går ind i en vene
- blødning kan forekomme fra hæmorider
- mavesår eller sår i tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- unormale laboratorietestresultater for leverfunktionen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen, blisteren og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Efter første åbning af beholderen, skal indholdet bruges inden for 60 dage.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dabigatran etexilate Accord indeholder:

- Aktivt stof: dabigatran. Hver hård kapsel indeholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat).
- Øvrige indholdsstoffer: vinsyre (E334), hypromellose (E464), talcum (E553b), hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellosenatrium (E468) og magnesiumstearat (E572) (se punkt 2 "Dabigatranetexilat Accord indeholder natrium").
- Kapselskallen består af titandioxid (E171) og hypromellose (E464).
- Den sorte trykssvæerte består af shellac (E904), propylenglycol (E1520), sort jernoxid (E172) og kaliumhydroxid (E525).

Udseende og pakningsstørrelser

Dabigatran etexilate Accord 110 mg er hårde kapsler, størrelse "1" (ca. 19×7 mm) kapsel med hvid, uigennemsigtig hætte påtrykt "MD" og hvid uigennemsigtig underdel påtrykt "110" med sort blæk. Kapslen indeholder en blanding af hvide til lysegule farvede pellets og lysegult granulat.

Dabigatran etexilate Accord 110 mg hårde kapsler fås i pakninger med OPA/Alu/tørremiddel PE-PET/Alu/PE perforerede blistre med 10, 30, 60, 100 og 180 kapsler i en karton.

Dabigatran etexilate Accord 110 mg hårde kapsler fås i pakninger med OPA/Alu/tørremiddel PE-PET/Alu/PE perforerede enkeltdosis-blistre med 10×1, 30×1, 60×1, 100×1 og 180×1 kapsler i en karton.

Dabigatran etexilate Accord 110 mg hårde kapsler fås også i pakninger med polypropylenbeholder med børnesikret låg med 60 kapsler i en karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Dabigatran etexilate Accord på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Dabigatran etexilate Accord 150 mg, hårde kapsler dabigatranetexilat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Dabigatran etexilate Accord til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Accord
3. Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dabigatran etexilate Accord indeholder det aktive stof dabigatranetexilat, og hører til en gruppe lægemidler, der kaldes antikoagulantia (blodfortyndende lægemidler). Det virker ved at blokere for et stof i kroppen, som er involveret i dannelsen af blodpropper.

Dabigatran etexilate Accord anvendes til voksne for at:

- forhindre blodpropper i hjernen (apopleksi) og i andre blodkar i kroppen, hvis du har en form for uregelmæssig hjerterytme, der kaldes non-valvulær atrieflimren, og mindst en yderligere risikofaktor.
- behandle blodpropper i vener i ben og lunger, samt forebyggelse af sådanne nye blodpropper.

Dabigatran etexilate Accord anvendes til børn for at:

- behandle blodpropper samt forebygge nye blodpropper.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Accord

Tag ikke Dabigatran etexilate Accord

- hvis du er allergisk over for dabigatranetexilat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dabigatran etexilate Accord (angivet i punkt 6)
- hvis du har svært nedsat nyrefunktion
- hvis du aktuelt bløder
- hvis du har en sygdom i et af dine organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, tilskadekomst eller blødning i hjernen, en nylig operation i hjernen eller øjnene)
- hvis du har øget tendens til at bløde. Denne kan være medfødt, have ukendte årsager eller skyldes andre lægemidler

- hvis du tager andre lægemidler til at forebygge blodpropper (f.eks. warfarin, rivaroxaban, apixaban eller heparin) bortset fra ved skift til andet blodfortyndende lægemiddel, hvis du samtidig har et venekateter eller arteriekateter, og du får heparin i det kateter for at holde det åbent eller mens dit hjerteslag vender tilbage til normalen ved en procedure kaldet kateterablation for atrieflimren
- hvis du har svært nedsat leverfunktion eller en leversygdom, som kan være livstruende
- hvis du tager ketoconazol eller itraconazol, som er lægemidler til behandling af svampeinfektioner
- hvis du tager oralt ciclosporin, som er et lægemiddel til forebyggelse af organafstødning efter transplantation
- hvis du tager dronedaron, som er et lægemiddel til behandling af en unormal hjerterytme
- hvis du tager et kombinationspræparat med glecaprevir og pibrentasvir, et antiviralt lægemiddel, der anvendes til at behandle hepatitis C
- hvis du har en kunstig hjerteklap, der kræver permanent blodfortynding.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Dabigatran etexilate Accord. Det kan også være nødvendigt at kontakte lægen mens du er i behandling med dette lægemiddel, hvis du får symptomer, eller hvis du skal opereres.

Fortæl det til din læge, hvis du har eller har haft en medicinsk tilstand eller sygdom, især dem, der er nævnt i den følgende liste:

- hvis du har en øget risiko for blødninger, såsom:
 - hvis du har haft en blødning for nylig
 - hvis du har fået taget et stykke væv ud (en biopsi) i løbet af den sidste måned
 - hvis du har haft en alvorlig skade (f.eks. knoglebrud, kvæstelse i hovedet eller en skade, der har krævet operation)
 - hvis du lider af en betændelseslignende tilstand i spiserøret eller maven
 - hvis du har problemer med tilbageløb af mavesaft til spiserøret
 - hvis du får lægemidler, der kan øge risikoen for blødning. Se 'Brug af andre lægemidler sammen med Dabigatran etexilate Accord' nedenfor
 - hvis du tager antiinflammatoriske lægemidler, såsom diclofenac, ibuprofen, piroxicam
 - hvis du har en betændelsestilstand i hjertet (bakteriel endocardit)
 - hvis du ved, at du har nedsat nyrefunktion eller du lider af dehydrering (symptomer omfatter tørstfornemmelse og en reduceret mængde mørkfarvet (koncentreret)/skummende urin)
 - hvis du er over 75 år
 - hvis du er voksen og vejer 50 kg eller mindre
 - kun, hvis det anvendes til børn: hvis barnet har en infektion omkring eller i hjernen.
- hvis du har haft et hjerteanfald, eller du er blevet diagnosticeret med sygdomme, som øger risikoen for at få et hjerteanfald.
- hvis du har en leversygdom, som er forbundet med en påvirkning af blodprøveresultater. Hvis det er tilfældet, kan brugen af dette lægemiddel ikke anbefales.

Vær særlig forsigtig med Dabigatran etexilate Accord

- hvis du har behov for en operation: I dette tilfælde skal behandling med Dabigatran etexilate Accord midlertidigt stoppes, da der er en øget risiko for blødning under og kort efter en operation. Det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Accord før og efter operationen nøjagtigt på de tidspunkter, som du har fået fortalt af lægen.
- hvis en operation involverer et kateter eller en injektion i rygmarven (f.eks. for epidural eller spinal anæstesi eller smertelindring):
 - det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Accord før og efter operationen nøjagtigt på de tidspunkter, som du har fået fortalt af lægen.
 - fortæl det straks til lægen, hvis dine ben bliver følelseløse eller svage, eller du får problemer med tarmen eller blæren efter endt anæstesi, da det er nødvendigt med akut behandling.
- hvis du falder eller kommer til skade, især hvis du slår hovedet, skal du straks søge lægehjælp. Det kan være nødvendigt, at du bliver undersøgt af en læge, da du kan have en øget risiko for blødning.

- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres.

Brug af andre lægemidler sammen med Dabigatran etexilate Accord

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. **Fortæl det især til lægen, før du tager Dabigatran etexilate Accord, hvis du tager et af de nedenstående lægemidler:**

- lægemidler, der mindsker blodets evne til at størkne (f.eks. warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, heparin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylsyre)
- lægemidler til behandling af svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol, itraconazol), bortset fra lægemidler til brug på huden
- lægemidler til behandling af uregelmæssig hjerterytme (f.eks. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil). Hvis du tager lægemidler, der indeholder verapamil, kan lægen fortælle dig, at du skal bruge en reduceret dosis Dabigatran etexilate Accord, afhængig af sygdommen, som du har fået det ordineret mod. Se punkt 3.
- lægemidler til forebyggelse af organafstødning efter transplantation (f.eks. tacrolimus eller ciclosporin)
- et kombinationspræparat med glecaprevir og pibrentasvir (et antiviralt lægemiddel, der anvendes til at behandle hepatitis C)
- antiinflammatoriske og smertelindrende lægemidler (f.eks. acetylsalicylsyre, ibuprofen, diclofenac)
- perikon, et naturlægemiddel som bruges mod depression
- lægemidler mod depression, der kaldes selektive serotonin-genoptagelseshæmmere eller serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere
- rifampicin eller clarithromycin (to antibiotika)
- antiviralt lægemiddel mod aids (f.eks. ritonavir)
- visse former for lægemidler til behandling af epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin).

Graviditet og amning

Virkningen af Dabigatran etexilate Accord på graviditet og et ufødt barn kendes ikke. Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid, medmindre din læge siger, at det er sikkert nok for dig. Hvis du er kvinde i den fødedygtige alder, bør du undgå graviditet, mens du tager Dabigatran etexilate Accord.

Du må ikke amme, mens du tager Dabigatran etexilate Accord.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dabigatran etexilate Accord påvirker ikke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

Dabigatran etexilate Accord indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord hårde kapsler kan anvendes til voksne og børn i alderen 8 år eller ældre, som kan synke kapslerne hele. Fås også som dabigatran etexilate overtrukket granulat til behandling af børn under 12 år, så snart barnet er i stand til at synke blød mad.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Tag Dabigatran etexilate Accord som anbefalet herunder for de forskellige indikationer:

Forebyggelse af blodpropper i hjernen og andre steder i blodkarrene ved unormal hjerterytme og behandling af blodpropper i vener i ben og lunger samt forebyggelse af sådanne nye blodpropper

Den anbefalede daglige dosis er 300 mg som **1 kapsel á 150 mg 2 gange dagligt**.

Er du **80 år eller ældre**, så er den anbefalede dosis 220 mg der tages som **1 kapsel á 110 mg 2 gange hver dag**.

Hvis du tager lægemidler, der **indeholder verapamil**, så bør dosis af Dabigatran etexilate Accord kun være 220 mg, der tages som **1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt**, fordi din risiko for blødning kan være øget.

Hvis du evt. har en **øget risiko for blødning**, kan din læge vælge at ordinere en dosis på 220 mg, der tages som **1 kapsel á 110 mg 2 gange dagligt**.

Hvis dit hjerteslag skal vende tilbage til normalen ved en procedure kaldet kardiovertering eller ved en procedure kaldet kateterablation for atrieflimren, kan du fortsætte med at tage dette lægemiddel. Tag Dabigatran etexilate Accord efter lægens anvisning.

Hvis du, ved en procedure, der kaldes perkutan koronar intervention med stenting, har fået indsat medicinsk udstyr (en stent) i en blodåre for at holde den åben, kan du blive behandlet med Dabigatran etexilate Accord, efter lægen har besluttet, at en normal kontrol af blodstørkningen er blevet opnået. Tag Dabigatran etexilate Accord efter lægens anvisning.

Behandling af blodpropper samt forebyggelse af nye blodpropper hos børn

Dabigatran etexilate Accord skal tages to gange dagligt, én dosis om morgenen og én dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Intervallet mellem doseringer skal være så tæt på 12 timer som muligt.

Den anbefalede dosis afhænger af vægt og alder. Din læge vil bestemme den korrekte dosis. Din læge kan justere dosis i løbet af behandlingen. Bliv ved med at bruge alle andre lægemidler, medmindre lægen beder dig om at stoppe brugen af nogen af dem.

Tabel 1 viser den enkelte og den samlede dosis Dabigatran etexilate Accord i milligram (mg). Doserne afhænger af patientens vægt i kilo (kg) og alder i år.

Tabel 1: Doseringstabel for Dabigatran etexilate Accord kapsler

Vægt-/alderskombinationer		Enkeltdosis	Samlet daglig dosis
Vægt i kg	Alder i år	i mg	i mg
11 til under 13 kg	8 til under 9 år	75	150
13 til under 16 kg	8 til under 11 år	110	220
16 til under 21 kg	8 til under 14 år	110	220
21 til under 26 kg	8 til under 16 år	150	300
26 til under 31 kg	8 til under 18 år	150	300
31 til under 41 kg	8 til under 18 år	185	370
41 til under 51 kg	8 til under 18 år	220	440
51 til under 61 kg	8 til under 18 år	260	520
61 til under 71 kg	8 til under 18 år	300	600
71 til under 81 kg	8 til under 18 år	300	600
81 kg eller derover	10 til under 18 år	300	600

Enkeltdoser, der kræver kombinationer af flere end én kapsel:

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

Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Accord

Dabigatran etexilate Accord kan tages sammen med eller uden mad. Synk kapslen hel med et glas vand for at lette passagen til mavesækken. Lad være med at knække eller tygge kapslen eller tage indholdet ud, da det kan øge blødningsrisikoen.

Skift i blodfortyndende behandling

Skift ikke blodfortyndende behandling, uden specifik rådgivning fra lægen.

Hvis du har taget for meget Dabigatran etexilate Accord

Hvis du har taget for meget af dette lægemiddel, øges risikoen for blødning. Kontakt straks lægen, hvis du har taget for mange kapsler. Specifikke behandlingsmuligheder er tilgængelige.

Hvis du har glemt at tage Dabigatran etexilate Accord

En glemt dosis kan stadig tages op til 6 timer før næste dosis skal tages.

En glemt dosis skal udelades, hvis den resterende tid, før næste dosis skal tages, er under 6 timer.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Dabigatran etexilate Accord

Tag Dabigatran etexilate Accord nøjagtigt som foreskrevet. Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at tale med lægen, da risikoen for at udvikle en blodprop kan være større, hvis du stopper for tidligt med behandlingen. Kontakt lægen, hvis du oplever fordøjelsesbesvær, efter du har taget Dabigatran etexilate Accord.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan, som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Dabigatran etexilate Accord virker på blodets størkning, så de fleste bivirkninger er tegn på blå mærker eller blødninger. Alvorlig eller svær blødning kan forekomme, de udgør de mest alvorlige bivirkninger og kan, uafhængigt af, hvor blødningen forekommer, være invaliderende, livstruende eller endog med dødelig udgang. Sådanne blødninger er ikke altid synlige.

Kontakt straks lægen, hvis du får en blødning, som ikke stopper af sig selv eller der opstår tegn på længerevarende eller kraftig blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse). Din læge kan i så fald beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre dit lægemiddel.

Kontakt straks lægen, hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed.

De nedenfor anførte mulige bivirkninger er grupperet efter, hvor ofte de kan forekomme:

Forebyggelse af blodpropper i hjernen og andre steder i blodkarrene ved unormal hjerterytme

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- blødning kan forekomme fra næsen, i maven eller tarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen, der farver urinen pink eller rød) eller under huden
- nedsat antal røde blodlegemer
- mavesmerter
- fordøjelsesbesvær
- hyppig løs eller vandig afføring
- utilpashed.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- blødning
- blødning kan forekomme fra hæmorider, fra endetarmen eller i hjernen
- blodansamling
- ophostning af blod eller blodigt spyt
- nedsat antal blodplader
- nedsat indhold af hæmoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemer)
- allergisk reaktion
- pludselig ændring af hudens farve og udseende
- kløe
- mavesår eller sår i tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- betændelseslignende tilstand i spiserør og mave
- tilbageløb af mavesaft til spiserøret
- opkastning
- synkebesvær
- unormale laboratorietestresultater for leverfunktionen.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- blødning kan forekomme i et led, efter operation, efter et uheld, fra et injektionssted, eller fra det sted, hvor et kateter går ind i en vene
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelser i ansigtet eller svælget

- hududslæt fremtrædende som mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion
- fald i andelen af blodlegemer
- stigning i leverenzymmer
- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene på grund af lever- eller blodproblemer.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data):

- vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- nedsat antal af eller endog mangel på hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)
- hårtab.

I et af de kliniske studier var hyppigheden af hjerteanfald numerisk højere med Dabigatran etexilate Accord end med warfarin. Den samlede forekomst var lav.

Behandling af blodpropper i vener i ben og lunger samt forebyggelse af sådanne nye blodpropper

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- blødning kan forekomme fra næsen, i maven eller tarmen, fra endetarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen, der farver urinen pink eller rød) eller under huden
- fordøjelsesbesvær.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- blødning
- blødning kan forekomme i et led eller efter tilskadekomst
- blødning kan forekomme fra hæmorider
- nedsat antal røde blodlegemer
- blodansamling
- ophostning af blod eller blodigt spyt
- allergisk reaktion
- pludselig ændring af hudens farve eller udseende
- kløe
- mavesår eller sår i tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- betændelseslignende tilstand i spiserør og mave
- tilbageløb af mavesaft til spiserøret
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- hyppig løs eller vandig afføring
- unormale laborietestresultater for leverfunktionen
- stigning i leverenzymmer.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- blødning kan forekomme efter operation, fra et injektionssted, eller fra det sted, hvor et kateter går ind i en vene eller i hjernen.
- nedsat antal blodplader
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelser i ansigtet eller svælg
- hududslæt fremtrædende som mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion
- synkebesvær.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data):

- vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- nedsat indhold af hæmoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemer)
- fald i andelen af blodlegemer
- nedsat antal af eller endog mangel på hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)

- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene på grund af lever- eller blodproblemer
- hårtab.

I studieprogrammet var hyppigheden af hjerteanfald højere med Dabigatran etexilate Accord end med warfarin. Den samlede forekomst var lav. Hyppigheden af hjerteanfald hos patienter behandlet med dabigatran svarede til hyppigheden af hjerteanfald hos patienter behandlet med placebo.

Behandling af blodpropper samt forebyggelse af nye blodpropper hos børn

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- nedsat antal røde blodlegemer
- nedsat antal blodplader
- hududslæt fremtrædende som mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion
- pludselig ændring af hudens farve og udseende
- blodansamling
- næseblod
- tilbageløb af mavesaft til spiserøret
- opkastning
- kvalme
- hyppig løs eller vandig afføring
- fordøjelsesbesvær
- hårtab
- stigning i leverenzymmer.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- nedsat antal hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)
- blødning kan forekomme i maven eller tarmen, fra hjernen, fra endetarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen, der farver urinen pink eller rød) eller under huden
- nedsat indhold af hæmoglobin i blodet (substans i de røde blodlegemer)
- fald i andelen af blodlegemer
- kløe
- ophostning af blod eller blodigt spyt
- mavesmerter
- betændelseslignende tilstand i spiserør og mave
- allergisk reaktion
- synkebesvær
- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene på grund af lever- eller blodproblemer.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data):

- mangel på hvide blodlegemer (disse hjælper med at bekæmpe infektioner)
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed
- alvorlig allergisk reaktion, som medfører hævelser i ansigtet eller svælget
- vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- blødning
- blødning kan forekomme i et led eller fra et uheld, efter operation, eller fra et injektionssted, eller fra det sted, hvor et kateter går ind i en vene
- blødning kan forekomme fra hæmorider
- mavesår eller sår i tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- unormale laboratorietestresultater for leverfunktionen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen, blisteren eller beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Efter første åbning af beholderen, skal indholdet bruges inden for 60 dage.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dabigatran etexilate Accord indeholder:

- Aktivt stof: dabigatran. Hver hård kapsel indeholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).
- Øvrige indholdsstoffer: vinsyre (E334), hypromellose (E464), talcum (E553b), hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellosenatrium (E468) og magnesiumstearat (E572) (se punkt 2 "Dabigatranetexilat Accord indeholder natrium").
- Kapselskallen består af titandioxid (E171) og hypromellose (E464).
- Den sorte trykssvære består af shellac (E904), propylenglycol (E1520), sort jernoxid (E172) og kaliumhydroxid (E525).

Udseende og pakningsstørrelser

Dabigatran etexilate Accord 150 mg er hårde kapsler, størrelse "0" (ca. 22×8 mm) kapsel med hvid, uigennemsigtig hætte påtrykt "MD" og hvid uigennemsigtig underdel påtrykt "150" med sort blæk. Kapslen indeholder en blanding af hvide til lysegule farvede pellets og lysegult granulat.

Dabigatran etexilate Accord 150 mg hårde kapsler fås i pakninger med OPA/Alu/tørremiddel PE-PET/Alu/PE-blistre med 10, 30, 60 og 180 kapsler i en karton

Dabigatran etexilate Accord 150 mg hårde kapsler fås i pakninger med polypropylenbeholder med børnesikret låg indeholdende 60 kapsler i en karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Dabigatran etexilate Accord på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

PATIENTKORT

(Accord logo)

Dabigatran etexilate Accord
dabigatranetexilat

- Dette kort skal altid være på dig/på omsorgspersonen
- Sørg for det er den nyeste version [xxxx 20xx]

Kære patient/omsorgsperson til en pædiatrisk patient,

Din/dit barns læge har ordineret behandling med Dabigatran etexilate Accord. For at bruge Dabigatran etexilate Accord på sikker vis, bedes du tage hensyn til de vigtige oplysninger i indlægssedlen. Da patientkortet indeholder vigtige informationer om din/dit barns behandling, skal du/dit barn derfor altid have kortet på dig/sig for at informere læger og sundhedspersonale om din/dit barns behandling med Dabigatran etexilate Accord.

Information om Dabigatran etexilate Accord til patienter/omsorgspersoner til pædiatriske patienter

Om din/dit barns behandling

- Dabigatran etexilate Accord fortynder blodet. Det anvendes til behandling af eksisterende blodpropper eller for at forhindre dannelsen af farlige blodpropper.
- Følg lægens anvisning, når du/dit barn tager Dabigatran etexilate Accord. Du må aldrig springe en dosis over, eller stoppe med at tage Dabigatran etexilate Accord uden at have talt med din/dit barns læge.
- Informér din/dit barns læge om andre lægemidler, som du/dit barn aktuelt tager.
- Informér din/dit barns læge om behandlingen med Dabigatran etexilate Accord, hvis du/dit barn skal opereres eller have foretaget andre indgreb.
- Dabigatran etexilate Accord kapsler kan tages sammen med eller uden mad. Kapslen skal synkes hel med et glas vand. Kapslen må ikke knækkes eller tygges, og kapselindholdet må ikke tages ud.

Hvornår skal du søge lægehjælp?

- Det kan øge risikoen for blødninger at tage Dabigatran etexilate Accord. Kontakt straks lægen, hvis du/dit barn oplever tegn og symptomer på blødning, som f.eks.: hævelse, ubehag, usædvanlig smerte eller hovedpine, svimmelhed, blegthed, svaghed, usædvanlige blå mærker, næseblod, blødende gummer, usædvanlig langvarig blødning fra sår, unormal menstruation eller blødning fra skeden, blod i urinen, som kan være lyserød eller brun, rød/sort afføring, ophostning af blod, opkastning af blod eller substans, der ligner kaffegrums.
- Ved fald eller tilskadekomst, især hvis hovedet slås, skal der søges akut lægehjælp.
- Stop ikke med at tage Dabigatran etexilate Accord uden at have talt med din/dit barns læge, hvis du/dit barn oplever halsbrand, kvalme, opkastning, mavebesvær, oppustethed eller smerter i den øvre del af maven.

Information om Dabigatran etexilate Accord til læger og sundhedspersonale

- Dabigatran etexilate Accord er et oralt antikoagulans (direkte trombin-hæmmer).
- Det kan være nødvendigt at stoppe behandling med Dabigatran etexilate Accord før kirurgiske eller andre invasive procedurer.
- Ved alvorlige blødninger skal behandling med Dabigatran etexilate Accord straks stoppes.
- En specifik antidot (idarucizumab) er tilgængelig for voksne patienter. Den specifikke antidot idarucizumabs virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt. For oplysninger og

mere rådgivning om modvirkningen af den antikoagulerende virkning af Dabigatran etexilate Accord, se produktresuméerne for Dabigatran etexilate Accord og idarucizumab.

- Dabigatran etexilate Accord udskilles primært via nyrerne, og en tilstrækkelig diurese skal opretholdes. Dabigatran etexilate Accord er dialyserbart.

Udfyld dette afsnit eller bed din/dit barns læge om at gøre det.

Patientinformation

Patientens navn

Fødselsdato

Indikation for antikoagulation

Dosis af Dabigatran etexilate Accord