

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Størrelse 2 (ca. 18 mm), hvid uigennemsigtig hætte og hvid uigennemsigtig krop, hård kapsel fyldt med offwhite til gullige pellets.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Primær forebyggelse af venøse tromboemboliske hændelser (VTE) hos voksne patienter, der har fået foretaget en elektiv total hofteproteseoperation eller total knæproteseoperation.

Behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år.

Se afsnit 4.2 for alderssvarende dosisformer.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler kan anvendes til voksne og pædiatriske patienter på 8 år eller derover, som er i stand til at sluge kapslerne hele. Den dosis, der er angivet i den relevante doseringstabel for en formulering, skal ordineres baseret på barnets vægt og alder.

Der findes andre alderssvarende dosisformer på markedet til behandling af børn under 8 år:

- Andre lægemiddelformer kan være mere velegnede til denne patientgruppe, f.eks. coated granulat, som kan anvendes til børn under 12 år, så snart barnet er i stand til at sluge blød mad.
- Andre lægemiddelformer som pulver og solvens til oral opløsning bør kun anvendes til børn under 1 år.

#### *Primær forebyggelse af VTE i ortopædkirurgi*

De anbefalede doser af dabigatranetexilat og varigheden af behandlingen til primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi er vist i tabel 1.

**Tabel 1: Dosisanbefalinger og behandlingsvarighed til primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi.**

	<b>Behandlingen påbegyndes på operationsdagen 1- 4 timer efter afsluttet operation</b>	<b>Start af vedligeholdelse sdosis den første dag efter operationen</b>	<b>Varighed af vedligeholdelses dosis</b>
Patienter efter elektiv knæoperation erstatningskirurgi	enkeltkapsel med 110 mg dabigatranetexilat	220 mg dabigatranetexilat en gang dagligt taget som 2 kapsler af 110 mg	10 dage
Patienter efter elektiv hofteoperation erstatningskirurgi			28- 35 dage
Dosisreduktion anbefales			
Patienter med moderat nyrefunktion nedsat funktionsevne (kreatininclearance (CrCL 30- 50 mL/min)	enkeltkapsel med 75 mg dabigatranetexilat	150 mg dabigatranetexilat en gang dagligt taget som 2 kapsler af 75 mg	10 dage (knæudskiftningsoperation) eller 28- 35 dage (hofteudskiftningsoperation)
Patienter, der samtidig får verapamil*, amiodaron, kinidin			
Patienter på 75 år eller derover			

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

For begge operationer gælder det, at hvis hæmostasen ikke er sikret, skal behandlingen udskydes. Hvis behandlingen ikke påbegyndes på operationsdagen, skal behandlingen påbegyndes med 2 kapsler én gang dagligt.

#### Vurdering af nyrefunktion før og under behandling med dabigatranetexilat

Hos alle patienter og især hos ældre (> 75 år), da nedsat nyrefunktion kan være hyppig i denne aldersgruppe:

- Nyrefunktionen skal vurderes ved at beregne kreatininclearance (CrCL) før påbegyndelse af behandling med dabigatranetexilat for at udelukke patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (dvs. CrCL < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Nyrefunktionen bør også vurderes, når der er mistanke om et fald i nyrefunktionen under behandlingen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering og i tilfælde af samtidig brug af visse lægemidler).

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

#### Glemte dosis

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

Der må ikke tages dobbeltdosis for at kompensere for glemte enkeltdoser.

#### Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat bør ikke afbrydes uden lægens råd. Patienterne skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis de udvikler gastrointestinale symptomer såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

## Omskiftning

Behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulant:

Det anbefales at vente 24 timer efter den sidste dosis, før der skiftes fra dabigatranetexilat til et parenteralt antikoagulerende middel (se afsnit 4.5).

Parenterale antikoagulantia til dabigatranetexilat:

Den parenterale antikoagulant skal seponeres, og dabigatranetexilat skal startes 0- 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste dosis af den alternative behandling skulle have været givet, eller på tidspunktet for seponering i tilfælde af kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

## Særlige befolkningsgrupper

### *Nedsat nyrefunktion*

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

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

*Samtidig brug af dabigatranetexilat med milde til moderate P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere, dvs. amiodaron, quinidin eller verapamil.*

Doseringen skal reduceres som angivet i tabel 1 (se også afsnit 4.4 og 4.5). I denne situation skal dabigatranetexilat og disse lægemidler tages på samme tid.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og samtidig behandling med verapamil bør en dosisreduktion af dabigatranetexilat til 75 mg dagligt overvejes (se pkt. 4.4 og 4.5).

### *Ældre*

For ældre patienter > 75 år anbefales en dosisreduktion (se tabel 1 ovenfor og afsnit 4.4 og 5.1).

### *Vægt*

Der er meget begrænset klinisk erfaring med patienter med en kropsvægt < 50 kg eller > 110 kg ved den anbefalede posologi. På baggrund af de tilgængelige kliniske og kinetiske data er ingen justering nødvendig (se pkt. 5.2), men tæt klinisk overvågning anbefales (se pkt. 4.4).

### *Køn*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis (se afsnit 5.2).

### *Pædiatrisk befolkning*

Der er ingen relevant anvendelse af dabigatranetexilat i den pædiatriske population til primær forebyggelse af VTE hos patienter, der har gennemgået en elektiv total hofteproteseoperation eller total knæproteseoperation.

## **Behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter**

Til behandling af VTE hos pædiatriske patienter bør behandlingen påbegyndes efter behandling med et parenteralt antikoagulerende middel i mindst 5 dage. Til forebyggelse af tilbagevendende VTE bør behandlingen påbegyndes efter tidligere behandling.

Dabigatranetexilatkapsler skal tages to gange dagligt, en dosis om morgenen og en dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Doseringsintervallet bør være så tæt på 12 timer som muligt.

Den anbefalede dosis af dabigatranetexilatkapsler er baseret på patientens vægt og alder som vist i tabel 2. Dosis bør justeres i forhold til alder og vægt, efterhånden som behandlingen skrider frem.

For vægt- og alderskombinationer, der ikke er anført i doseringstabellen, kan der ikke gives nogen doseringsanbefaling.

**Tabel 2: Enkelt og samlet daglig dabigatranetexilatdosis i milligram (mg) efter patientens vægt i kilogram (kg) og alder i år.**

Kombinationer af vægt og alder		Enkelt dosis i mg	Samlet daglig dosis
Vægt i kg	Alder i år		
11 til < 13	8 til < 9	75	150
13 til < 16	8 til < 11	110	220
16 til < 21	8 til < 14	110	220
21 til < 26	8 til < 16	150	300
26 til < 31	8 til < 18	150	300
31 til < 41	8 til < 18	185	370
41 til < 51	8 til < 18	220	440
51 til < 61	8 til < 18	260	520
61 til < 71	8 til < 18	300	600
71 til < 81	8 til < 18	300	600
> 81	10 til < 18	300	600

Enkeltdoser, der kræver kombinationer af mere end én kapsel:

- 300 mg: to 150 mg kapsler eller fire 75 mg kapsler
- 260 mg: en 110 mg plus en 150 mg kapsel eller en 110 mg plus to 75 mg kapsler
- 220 mg: som to 110 mg kapsler
- 185 mg: som en 75 mg plus en 110 mg kapsel
- 150 mg: som en 150 mg-kapsel eller to 75 mg-kapsler

#### Vurdering af nyrefunktionen før og under behandlingen

Før behandlingen påbegyndes, skal den estimerede glomerulære filtreringshastighed (eGFR) estimeres ved hjælp af Schwartz-formlen (den metode, der anvendes til kreatininvurdering, skal kontrolleres med det lokale laboratorium).

Behandling med dabigatranetexilat hos pædiatriske patienter med  $eGFR < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med en  $eGFR \geq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  skal behandles med dosis i henhold til tabel 2.

Under behandlingen bør nyrefunktionen vurderes i visse kliniske situationer, hvor der er mistanke om, at nyrefunktionen kan falde eller forværres (såsom hypovolæmi, dehydrering og med visse co-medikamenter osv.)

#### Varighed af brug

Behandlingens varighed bør individualiseres ud fra en vurdering af fordelene og risikoen.

#### Glemte dosis

En glemte dabigatranetexilat-dosis kan stadig tages op til 6 timer før den næste planlagte dosis. Fra 6 timer før den næste planlagte dosis skal den glemte dosis udelades.

Der må aldrig tages en dobbeltdosis for at kompensere for glemte enkeltdoser.

#### Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat bør ikke afbrydes uden lægens råd. Patienter eller deres plejere skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis patienten udvikler gastrointestinale symptomer som f.eks. dyspepsi (se pkt. 4.8).

### Omskiftning

Behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulant:

Det anbefales at vente 12 timer efter den sidste dosis, før der skiftes fra dabigatranetexilat til et parenteralt antikoagulerende middel (se afsnit 4.5).

Parenterale antikoagulantia til dabigatranetexilat:

Det parenterale antikoagulerende middel skal seponeres, og dabigatranetexilat skal startes 0- 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste dosis af den alternative behandling skulle have været givet, eller på tidspunktet for seponering i tilfælde af kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Behandling med dabigatranetexilat i forhold til vitamin K-antagonister (VKA):

Patienterne bør starte VKA 3 dage før seponering af dabigatranetexilat.

Da dabigatranetexilat kan påvirke den internationale normaliserede ratio (INR), vil INR først bedre afspejle VKA's effekt, når dabigatranetexilat har været stoppet i mindst 2 dage. Indtil da skal INR-værdierne fortolkes med forsigtighed.

VKA til dabigatranetexilat:

VKA'en bør stoppes. Dabigatranetexilat kan gives, så snart INR er  $< 2,0$ .

### Administration

Dette lægemiddel er til oral brug.

Kapslerne kan tages med eller uden mad. Kapslerne skal synkes hele med et glas vand for at lette transporten til maven.

Patienterne skal instrueres i ikke at åbne kapslen, da det kan øge risikoen for blødning (se afsnit 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Alvorligt nedsat nyrefunktion ( $\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$ ) hos voksne patienter
- $\text{eGFR} < 50 \text{ mL/min/1,73m}^2$  hos pædiatriske patienter
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand, hvis det anses for at være en væsentlig risikofaktor for større blødninger. Dette kan omfatte nuværende eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmarvsskade, nylig hjerne-, rygmarvs- eller øjenkirurgi, nylig intrakraniell blødning, kendte eller mistænkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (enoxaparin, dalteparin osv.), heparinderivater (fondaparinux osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.), undtagen under særlige omstændigheder. Disse er skift af antikoagulantbehandling (se afsnit 4.2), når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt venøst eller arterielt kateter, eller når UFH gives under kateterablation for atrieflimren (se afsnit 4.5).
- Nedsat leverfunktion eller leversygdom, der forventes at have indflydelse på overlevelsen
- Samtidig behandling med følgende stærke P-gp-hæmmere: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron og den faste kombination glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Hjerteklappoteser, der kræver antikoagulerende behandling (se afsnit 5.1).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

## Hæmoragisk risiko

Dabigatranetexilat bør anvendes med forsigtighed ved tilstande med øget risiko for blødning eller ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen ved at hæmme trombocyttaggregationen. Blødning kan forekomme på ethvert sted under behandlingen. Et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk bør føre til, at man søger efter et blødningssted.

Til voksne patienter i situationer med livstruende eller ukontrolleret blødning, hvor hurtig reversering af den antikoagulerende effekt af dabigatran er påkrævet, er det specifikke reverseringsmiddel idarucizumab tilgængeligt. Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran. For voksne patienter er frisk fuldblod eller frisk frosset plasma, koagulationsfaktorkoncentration (aktiveret eller ikke-aktiveret), rekombinant faktor VIIa eller trombocyt koncentrat andre mulige løsninger (se også pkt. 4.9).

Brug af trombocyttaggregationshæmmere som clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller ikke-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) samt tilstedeværelse af esophagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks øger risikoen for gastrointestinal blødning.

## Risikofaktorer

Tabel 3 opsummerer faktorer, som kan øge risikoen for blødning.

**Tabel 3: Faktorer, der kan øge risikoen for blødning.**

	<b>Risikofaktor</b>
Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder $\geq$ 75 år
Faktorer, der øger plasmaniveauet af dabigatran	<u>Major:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Moderat nedsat nyrefunktion hos voksne patienter (30- 50 mL/min CrCL)</li><li>• Stærke P-gp-hæmmere (se afsnit 4.3 og 4.5)</li><li>• Mild til moderat P-gp-hæmmer samtidig medicinering (f.eks. amiodaron, verapamil, quinidin og ticagrelor; se afsnit 4.5)</li></ul> <u>Mindre:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lav kropsvægt (&lt; 50 kg) hos voksne patienter</li></ul>
Farmakodynamiske interaktioner (se afsnit 4.5)	<ul style="list-style-type: none"><li>• ASA og andre blodpladeaggregationshæmmere såsom clopidogrel</li><li>• NSAID'er</li><li>• SSRI'er eller SNRI'er</li><li>• Andre lægemidler, som kan forringe</li></ul>
Sygdomme/procedurer med særlige blødende risici	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser</li><li>• Trombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekter</li><li>• Nylig biopsi, større traume</li><li>• Bakteriel endokarditis</li><li>• Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks</li></ul>

Der er begrænsede data til rådighed for voksne patienter < 50 kg (se pkt. 5.2).

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

## Forholdsregler og håndtering af den hæmoragiske risiko

For behandling af blødningskomplikationer, se også afsnit 4.9.

### *Vurdering af fordele og risici*

Tilstedeværelsen af læsioner, tilstande, procedurer og/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID'er, trombocythæmmere, SSRI'er og SNRI'er, se pkt. 4.5), som signifikant øger risikoen for større blødninger, kræver en omhyggelig vurdering af forholdet mellem fordele og risici. Dabigatranetexilat bør kun gives, hvis fordelene opvejer blødningsrisikoen.

Der foreligger begrænsede kliniske data for pædiatriske patienter med risikofaktorer, herunder patienter med aktiv meningitis, encephalitis og intrakraniell absces (se pkt. 5.1). Hos disse patienter bør dabigatranetexilat kun gives, hvis den forventede fordel opvejer blødningsrisikoen.

### *Tæt klinisk overvågning*

Tæt observation for tegn på blødning eller anæmi anbefales i hele behandlingsperioden, især hvis risikofaktorer kombineres (se tabel 3 ovenfor). Der skal udvises særlig forsigtighed, når dabigatranetexilat administreres sammen med verapamil, amiodaron, kinidin eller clarithromycin (P-gp-hæmmere) og især ved forekomst af blødning, især hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5).

Tæt observation for tegn på blødning anbefales hos patienter, der samtidig behandles med NSAID'er (se afsnit 4.5).

### *Seponering af dabigatranetexilat*

Patienter, der udvikler akut nyresvigt, skal ophøre med at tage dabigatranetexilat (se også pkt. 4.3).

Ved alvorlige blødninger skal behandlingen seponeres, blødningskilden undersøges, og brug af det specifikke reverseringsmiddel (idarucizumab) kan overvejes hos voksne patienter. Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

### *Brug af protonpumpehæmmere*

Indgivelse af en protonpumpehæmmer (PPI) kan overvejes for at forebygge gastrointestinale blødninger. I tilfælde af pædiatriske patienter skal de lokale mærkningsanbefalinger for protonpumpehæmmere følges.

### *Koagulationsparametre i laboratoriet*

Selvom dette lægemiddel generelt ikke kræver rutinemæssig overvågning af antikoagulantia, kan måling af dabigatranrelateret antikoagulation være nyttig til at opdage for høj eksponering for dabigatran ved tilstedeværelse af yderligere risikofaktorer.

Diluted thrombin time (dTT), ecarin clotting time (ECT) og activated partial thromboplastin time (aPTT) kan give nyttig information, men resultaterne skal fortolkes med forsigtighed på grund af variabilitet mellem testene (se afsnit 5.1). INR-testen (International Normalised Ratio) er upålidelig hos patienter på dabigatranetexilat, og der er rapporteret om falsk positive INR-forhøjelser. Derfor bør INR-tests ikke udføres.

Tabel 4 viser tærskelværdier for koagulationstest ved lavpunktet for voksne patienter, som kan være forbundet med en øget risiko for blødning. Tilsvarende tærskelværdier for pædiatriske patienter kendes ikke (se afsnit 5.1)

**Tabel 4: Grænseværdier for koagulationstest ved lavpunktet for voksne patienter, der kan være forbundet med en øget risiko for blødning.**

Test (laveste værdi)	Tærskel
----------------------	---------



dTT [ng/mL]	> 67
ECT [x-fold øvre grænse for normal].	Ingen data
aPTT [x-fold øvre grænse for normal].	> 1.3
INR	Bør ikke udføres

### Brug af fibrinolytiske lægemidler til behandling af akut iskæmisk slagtilfælde

Brug af fibrinolytiske lægemidler til behandling af akut iskæmisk slagtilfælde kan overvejes, hvis patienten har en dTT, ECT eller aPTT, der ikke overstiger den øvre grænse for normal (ULN) i henhold til det lokale referenceområde.

### Kirurgi og indgreb

Patienter på dabigatranetexilat, der gennemgår kirurgi eller invasive procedurer, har øget risiko for blødning. Derfor kan kirurgiske indgreb kræve midlertidig seponering af dabigatranetexilat.

Der skal udvises forsigtighed, når behandlingen midlertidigt afbrydes på grund af indgreb, og overvågning af antikoagulantia er påkrævet. Clearance af dabigatran hos patienter med nyreinsufficiens kan tage længere tid (se pkt. 5.2). Dette bør overvejes forud for eventuelle procedurer. I sådanne tilfælde kan en koagulationstest (se pkt. 4.4 og 5.1) være med til at afgøre, om hæmostasen stadig er nedsat.

### Akut kirurgi eller hasteprocedurer

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Når hurtig reversering af den antikoagulerende effekt er påkrævet, er det specifikke reverseringsmiddel (idarucizumab) til dabigatran tilgængeligt for voksne patienter. Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

Hvis man afbryder behandlingen med dabigatran, udsætter man patienterne for den trombotiske risiko ved deres 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. En operation/indgreb bør om muligt udskydes til mindst 12 timer efter den sidste dosis. Hvis operationen ikke kan udskydes, kan risikoen for blødning øges. Denne risiko for blødning bør afvejes i forhold til, hvor meget indgrebet haster.

### Elektiv kirurgi

Hvis det er muligt, bør dabigatranetexilat seponeres mindst 24 timer før invasive eller kirurgiske procedurer. Hos patienter med højere risiko for blødning eller ved større operationer, hvor fuldstændig hæmostase kan være påkrævet, bør man overveje at stoppe med dabigatranetexilat 2- 4 dage før operationen.

Tabel 5 opsummerer reglerne for seponering før invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter.

**Tabel 5: Regler for seponering før invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter.**

Nyrefunktion (CrCL i ml/min)	Anslået halveringstid (timer)	Dabigatranetexilat bør stoppes før elektiv kirurgi.	
		Høj risiko for blødning eller større operation	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)

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

**Tabel 6: Regler for seponering før invasive eller kirurgiske procedurer hos pædiatriske patienter.**

Nyrefunktion (eGFR i mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	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).

#### Spinalanæstesi/epiduralanæstesi/lumbalpunktur

Procedurer som spinalanæstesi kan kræve fuldstændig hæmostatisk funktion.

Risikoen for spinal eller epidural hæmatom kan øges i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktering og ved langvarig brug af epiduralkateter. Efter fjernelse af et kateter skal der gå mindst 2 timer, før den første dosis dabigatranetexilat administreres. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinal eller epidural hæmatom.

#### Postoperativ fase

Dabigatranetexilat bør genoptages efter den invasive procedure eller det kirurgiske indgreb så hurtigt som muligt, forudsat at den kliniske situation tillader det, og at der er etableret tilstrækkelig hæmostase.

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

#### Patienter med høj kirurgisk dødelighedsrisiko og med iboende risikofaktorer for tromboemboliske hændelser

Der er begrænsede effekt- og sikkerhedsdata for dabigatranetexilat til rådighed for disse patienter, og de bør derfor behandles med forsigtighed.

#### Operation for hoftebrud

Der er ingen data om brugen af dabigatranetexilat hos patienter, der skal opereres for hoftebrud. Derfor anbefales behandling ikke.

#### Nedsat leverfunktion

Patienter med forhøjede leverenzymmer > 2 ULN blev ekskluderet i hovedundersøgelserne. Der foreligger ingen behandlingserfaring for denne subpopulation af patienter, og derfor anbefales brugen af dabigatranetexilat ikke til denne population. Nedsat leverfunktion eller leversygdom, der forventes at have indflydelse på overlevelsen, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

#### Interaktion med P-gp-induktorer

Samtidig administration af P-gp-induktorer forventes at resultere i nedsatte plasmakoncentrationer af dabigatran og bør undgås (se pkt. 4.5 og 5.2).

#### Patienter med antiphospholipid-syndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAC), herunder dabigatranetexilat, anbefales ikke til patienter med trombose i anamnesen, som er diagnosticeret med antifosfolipidsyndrom. Især for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I

antistoffer), kan behandling med DOACs være forbundet med en øget frekvens af tilbagevendende trombotiske hændelser sammenlignet med vitamin K-antagonistbehandling.

#### Aktive kræftpatienter (pædiatrisk VTE)

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

#### Pædiatrisk population

For nogle meget specifikke pædiatriske patienter, f.eks. patienter med tyndtarmssygdomme, hvor absorptionen kan være påvirket, bør man overveje at bruge et antikoagulerende middel med parenteral indgivelsesvej.

### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

#### Interaktioner mellem transportører

Dabigatranetexilat er et substrat for efflux-transportøren P-gp. Samtidig administration af P-gp-hæmmere (se tabel 7) forventes at resultere i øgede plasmakoncentrationer af dabigatran.

Hvis ikke andet er specifikt beskrevet, er tæt klinisk overvågning (for tegn på blødning eller anæmi) påkrævet, når dabigatran administreres sammen med stærke P-gp-hæmmere. Dosisreduktioner kan være påkrævet i kombination med nogle P-gp-hæmmere (se afsnit 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

**Tabel 7: Interaktioner med transportører.**

<u>P-gp-hæmmere</u>	
<i>Samtidig brug kontraindiceret (se afsnit 4.3)</i>	
Ketoconazol	Ketoconazol øgede de totale $AUC_{0-\infty}$ - og $C_{max}$ -værdier for dabigatran med 2,38 gange og 2,35 gange efter en enkelt oral dosis på 400 mg, og med henholdsvis 2,53 gange og 2,49 gange efter flere orale doseringer af 400 mg ketoconazol én gang dagligt.
Dronedaron	Når dabigatranetexilat og dronedaron blev givet på samme tid, var det totale $AUC_{0-\infty}$ - og $C_{max}$ -værdierne for dabigatran steg med henholdsvis ca. 2,4 gange og 2,3 gange efter flere doser af 400 mg dronedaron bid og med henholdsvis ca. 2,1 gange og 1,9 gange efter en enkelt dosis på 400 mg.
Itraconazol, cyclosporin	Baseret på <i>in vitro</i> -resultater kan man forvente en lignende effekt som med ketoconazol.
Glecaprevir / pibrentasvir	Samtidig brug af dabigatranetexilat med den faste kombination af P-gp-hæmmerne glecaprevir/pibrentasvir har vist sig at øge eksponeringen af dabigatran og kan øge risikoen for blødning.
<i>Samtidig brug anbefales ikke</i>	
Tacrolimus	Tacrolimus har <i>in vitro</i> vist sig at have en tilsvarende hæmmende effekt på P-gp som itraconazol og ciclosporin. Dabigatranetexilat er ikke blevet klinisk undersøgt sammen med tacrolimus. Begrænsede kliniske data med et andet P-gp-substrat (everolimus) tyder dog på, at hæmningen af P-gp med tacrolimus er svagere end den, der ses med stærke P-gp-hæmmere.
<i>Forsigtighedsregler ved samtidig brug (se afsnit 4.2 og 4.4)</i>	

Verapamil	<p>Når dabigatranetexilat (150 mg) blev administreret sammen med oral verapamil, blev <math>C_{max}</math> og AUC for dabigatran øget, men størrelsen af denne ændring varierer afhængigt af tidspunktet for administrationen og formuleringen af verapamil (se pkt. 4.2 og 4.4).</p> <p>Den største stigning i dabigatraneksponeringen blev observeret med den første dosis af en verapamilformulering med øjeblikkelig frigivelse administreret en time før indtagelsen af dabigatranetexilat (stigning i <math>C_{max}</math> med ca. 2,8 gange og AUC med ca. 2,5 gange). Virkningen blev gradvist reduceret ved indgivelse af en formulering med forlænget frigivelse (stigning i <math>C_{max}</math> med ca. 1,9 gange og AUC med ca. 1,7 gange) eller administration af flere doser verapamil (stigning i <math>C_{max}</math> med ca. 1,6 gange og AUC med ca. 1,5 gange).</p> <p>Der blev ikke observeret nogen meningsfuld interaktion, når verapamil blev givet 2 timer efter dabigatranetexilat (stigning af <math>C_{max}</math> med ca. 1,1 gange og AUC med ca. 1,2 gange). Dette forklares ved, at dabigatran er færdigabsorberet efter 2 timer.</p>
Amiodaron	<p>Når dabigatranetexilat blev administreret sammen med en enkelt oral dosis på 600 mg amiodaron, omfanget og absorptionshastigheden af amiodaron og dets aktive metabolit DEA var stort set uændret. AUC og <math>C_{max}</math> for dabigatran blev øget med omkring henholdsvis 1,6-fold og 1,5-fold.</p> <p>Der kan være risiko for interaktion i flere uger efter ophør med amiodaron. (se afsnit 4.2 og 4.4).</p>
Quinidin	<p>Quinidin blev givet som en dosis på 200 mg hver anden time op til en samlet dosis på 1.000 mg. Dabigatranetexilat blev givet to gange dagligt i tre på hinanden følgende dage, den tredje dag enten med eller uden quinidin. Dabigatrans <math>AUC\tau_{ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> blev i gennemsnit øget med henholdsvis 1,53 gange og 1,56 gange med samtidig kinidin (se pkt. 4.2 og 4.4).</p>
Clarithromycin	<p>Da clarithromycin (500 mg to gange dagligt) blev administreret sammen med dabigatranetexilat hos raske frivillige, blev der observeret en stigning i AUC på ca. 1,19 gange og en stigning i <math>C_{max}</math> på ca. 1,15 gange.</p>
Ticagrelor	<p>Når en enkeltdosis på 75 mg dabigatranetexilat blev administreret samtidig med en loading-dosis på 180 mg ticagrelor, blev AUC og <math>C_{max}</math> for dabigatran øget med henholdsvis 1,73 gange og 1,95 gange. Efter flere doser af 90 mg ticagrelor b.i.d. er stigningen i dabigatraneksponeringen henholdsvis 1,56 gange og 1,46 gange for <math>C_{max}</math> og AUC.</p> <p>Samtidig administration af en startdosis på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatranetexilat (i steady state) øgede dabigatrans <math>AUC\tau_{ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> med henholdsvis 1,49 gange og 1,65 gange sammenlignet med dabigatranetexilat givet alene. Når en loading-dosis på 180 mg ticagrelor blev givet 2 timer efter 110 mg dabigatranetexilat (i steady state), blev stigningen i dabigatran <math>AUC\tau_{ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> reduceret til henholdsvis 1,27 gange og 1,23 gange sammenlignet med dabigatranetexilat givet alene. Denne forskudte indtagelse er den anbefalede administration ved opstart af ticagrelor med en loading-dosis.</p> <p>Samtidig administration af 90 mg ticagrelor b.i.d. (vedligeholdelsesdosis) med 110 mg dabigatranetexilat øgede den justerede <math>AUC\tau_{ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> for dabigatran. henholdsvis 1,26 gange og 1,29 gange sammenlignet med dabigatranetexilat givet alene.</p>
Posaconazol	<p>Posaconazol hæmmer også P-gp til en vis grad, men er ikke blevet klinisk undersøgt. Der skal udvises forsigtighed, når dabigatranetexilat administreres sammen med posaconazol.</p>
<u>P-gp-induktorer</u>	
Samtidig brug bør undgås.	

f.eks. rifampicin, Perikon (Hypericum perforatum), carbamazepin eller phenytoin	Samtidig administration forventes at resultere i et fald i dabigatran koncentrationer.  Forudgående dosering af sondeinduceren rifampicin i en dosis på 600 mg én gang dagligt i 7 dage reducerede den totale dabigatraneksponering med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den inducerende effekt blev mindsket, hvilket resulterede i en dabigatraneksponering tæt på referencen på dag 7 efter ophør af rifampicinbehandling, biotilgængeligheden efter yderligere 7 dage.
<u>Proteasehæmmere såsom ritonavir</u>	
<i>Samtidig brug anbefales ikke</i>	
f.eks. ritonavir og dens kombinationer med andre Proteasehæmmere	Disse påvirker P-gp (enten som hæmmere eller som inducere). De er ikke blevet undersøgt og anbefales derfor ikke til samtidig behandling med dabigatranetexilat.
<u>P-gp-substrat</u>	
Digoxin	I en undersøgelse med 24 raske forsøgspersoner, hvor dabigatranetexilat blev administreret samtidig med med digoxin, er der ikke observeret ændringer i digoxin og ingen klinisk

#### Antikoagulantia og lægemidler mod trombocyttaggregation

Der er ingen eller kun begrænset erfaring med følgende behandlinger, som kan øge risikoen for blødning, når de anvendes sammen med dabigatranetexilat: antikoagulantia såsom ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (LMWH) og heparinderivater (fondaparinux, desirudin), trombolytiske lægemidler og vitamin K-antagonister, rivaroxaban eller andre orale antikoagulantia (se afsnit 4.3) og trombocyttaggregationshæmmende lægemidler såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, ticlopin, prasugrel, ticagrelor, dextran og sulfipyridin<sup>3</sup>), og lægemidler mod trombocyttaggregation såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor, dextran og sulfipyrazon (se pkt. 4.4).

UFH kan administreres i doser, der er nødvendige for at holde et centralt venekateter eller arteriekateter åbent eller under kateterablation for atrieflimren (se afsnit 4.3).

**Table 8: Interaktioner med antikoagulantia og lægemidler mod trombocyttaggregation.**

NSAID'er	NSAID'er givet til kortvarig analgesi har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når de gives sammen med dabigatranetexilat. Ved kronisk brug i et klinisk fase III-studie, hvor man sammenlignede dabigatran med warfarin til forebyggelse af slagtilfælde hos patienter med atrieflimren (RE-LY), øgede NSAID risikoen for blødning med ca. 50 % for både dabigatranetexilat og warfarin.
Clopidogrel	Hos unge, raske, frivillige mænd blev samtidig administration af dabigatranetexilat og clopidogrel resulterede ikke i yderligere forlængelse af kapillærblødningstiden sammenlignet med clopidogrel som monoterapi. Desuden forblev dabigatrans $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ og koagulationsmålene for dabigatrans effekt eller hæmningen af trombocyttaggregationen som mål for clopidogrels effekt stort set uændrede, når man sammenlignede kombinationsbehandlingen med de respektive mono-behandlinger. Med en loadingdosis på 300 mg eller 600 mg clopidogrel blev dabigatrans $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ øget med ca. 30- 40 % (se pkt. 4.4).
ASA	Samtidig administration af ASA og 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt kan øge risikoen for blødning fra 12 % til 18 % og 24 % med henholdsvis 81 mg og 325 mg ASA (se pkt. 4.4).

LMWH	Den samtidige brug af LMWH'er, såsom enoxaparin og dabigatranetexilat, er ikke blevet specifikt undersøgt. Efter skift fra 3-dages behandling med 40 mg enoxaparin s.c. én gang dagligt, var eksponeringen for dabigatran 24 timer efter den sidste dosis enoxaparin en smule lavere end efter administration af dabigatranetexilat (enkeldosis på 220 mg) alene. En højere anti-FXa/FIIa-aktivitet blev observeret efter administration af dabigatranetexilat med enoxaparin-forbehandling sammenlignet med den efter behandling med dabigatranetexilat alene. Dette anses for at skyldes carry-over-effekten af enoxaparin-behandlingen og anses ikke for at være klinisk relevant. Andre dabigatran-relaterede antikoagulationstests blev ikke ændret signifikant ved forbehandling med enoxaparin.
------	--

#### Andre interaktioner

**Tabel 9: Andre interaktioner.**

<i>Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller selektive serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er)</i>	
SSRI'er, SNRI'er	SSRI og SNRI øgede risikoen for blødning i alle behandlingsgrupper i en fase III-undersøgelse. klinisk studie, der sammenligner dabigatran med warfarin til forebyggelse af
<i>Stoffer, der påvirker gastrisk pH</i>	
Pantoprazol	Når dabigatranetexilat blev administreret sammen med pantoprazol, faldt dabigatran- og pantoprazol-værdien. Der blev observeret en AUC på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehæmmere (PPI) blev administreret sammen med dabigatranetexilat i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling så ikke ud til at reducere effekten af dabigatranetexilat.
Ranitidin	Administration af ranitidin sammen med dabigatranetexilat havde ingen klinisk relevant effekt på

#### Interaktioner forbundet med dabigatranetexilat og dabigatrans metaboliske profil

Dabigatranetexilat og dabigatran metaboliseres ikke af cytokrom P450-systemet og har ingen *in vitro*-effekt på humane cytokrom P450-enzymet. Derfor forventes der ikke relaterede lægemiddelinteraktioner med dabigatran.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fødedygtige alder

Kvinder i den fødedygtige alder bør undgå graviditet under behandling med dabigatranetexilat.

#### Graviditet

Der er begrænset mængde data fra brugen af dabigatranetexilat hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Dabigatranetexilat bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

#### Amning

Der er ingen kliniske data om effekten af dabigatran på spædbørn under amning. Amning bør afbrydes under behandling med dabigatranetexilat.

## Fertilitet

Ingen tilgængelige data for mennesker.

I dyreforsøg blev der observeret en effekt på hunlig fertilitet i form af et fald i implantationer og en stigning i præimplantationstab ved 70 mg/kg (svarende til et 5 gange højere plasmaeksponeringsniveau sammenlignet med patienter). Der blev ikke observeret andre effekter på kvindelig fertilitet. Der var ingen indflydelse på mandlig fertilitet. Ved doser, der var toksiske for mødre (svarende til et 5-10 gange højere plasmaeksponeringsniveau i forhold til patienter), blev der observeret et fald i fostrets kropsvægt og embryoføtale levedygtighed sammen med en stigning i fostervariationer hos rotter og kaniner. I det præ- og postnatale studie blev der observeret en stigning i fosterdødeligheden ved doser, der var toksiske for moderdyrene (en dosis svarende til et plasmaeksponeringsniveau, der var 4 gange højere end det, der blev 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**

#### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Dabigatranetexilat er blevet evalueret i kliniske studier med i alt ca. 64.000 patienter; Heraf blev ca. 35.000 patienter behandlet med dabigatranetexilat.

I aktivt kontrollerede VTE-forebyggelsesstudier blev 6.684 patienter behandlet med 150 mg eller 220 mg dabigatranetexilat dagligt.

De hyppigst rapporterede hændelser er blødninger, der forekommer hos ca. 14 % af patienterne; hyppigheden af større blødninger (herunder blødninger på sårstedet) er mindre end 2 %.

Selvom det er sjældent i kliniske studier, kan der forekomme større eller alvorlige blødninger, og uanset hvor de opstår, kan de føre til invaliderende, livstruende eller endda dødelige udfald.

#### Tabuleret liste over bivirkninger

Tabel 10 viser bivirkningerne rangeret under overskrifterne System Organ Classes (SOC) og hyppighed efter følgende konvention: meget almindelige ( $\geq 1/10$ ), almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjældne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjældne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

**Tabel 10: Bivirkninger.**

<b>SOC / foretrukken betegnelse</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Lidelser i blod- og lymfesystemet</b>	
Hæmoglobinet er faldet	Fælles
Anæmi	Ualmindelig
Hæmatokrit faldt	Ualmindelig
Trombocytopeni	Sjælden
Neutropeni	Ikke kendt
Agranulocytose	Ikke kendt
<b>Forstyrrelse i immunsystemet</b>	
Overfølsomhed over for lægemidler	Ualmindelig
Anafylaktisk reaktion	Sjælden
Angioødem	Sjælden

Urticaria	Sjælden
Udslæt	Sjælden
Pruritus	Sjælden
Bronkospasme	Ikke kendt
Lidelser i nervesystemet	
Intrakraniel blødning	Sjælden
Vaskulære lidelser	
Hæmatom	Ualmindelig
Blødning fra såret	Ualmindelig
Blødning	Sjælden
Respiratoriske, thorakale og mediastinale lidelser	
Epistaxis	Ualmindelig
Hæmoptyse	Sjælden
Gastrointestinale lidelser	
Gastrointestinal blødning	Ualmindelig
Rektal blødning	Ualmindelig
Hæmorrhoidblødning	Ualmindelig
Diarré	Ualmindelig
Kvalme	Ualmindelig
Opkastning	Ualmindelig
Sår i mave-tarmkanalen, herunder spiserøret mavesår	Sjælden
Gastroøsofagitis	Sjælden
Gastroøsofageal refluks sygdom	Sjælden
Mavesmerter	Sjælden
Dyspepsi	Sjælden
Dysfagi	Sjælden
Hepatobiliære lidelser	
Unormal leverfunktion/ Leverfunktionstest unormal	Fælles
Forhøjet alaninaminotransferase	Ualmindelig
Aspartataminotransferase øget	Ualmindelig
Forhøjet leverenzym	Ualmindelig
Hyperbilirubinæmi	Ualmindelig
Lidelse i hud og underhud	
Blødning i huden	Ualmindelig
Alopecia	Ikke kendt
Muskuloskeletale lidelser og bindevævssygdomme	
Hæmartrrose	Ualmindelig
Nyre- og urinvejslidelser	
Genitourologisk blødning, herunder hæmaturi	Ualmindelig
Generelle lidelser og forhold på administrationsstedet	
Blødning på injektionsstedet	Sjælden
Blødning på kateterstedet	Sjælden
Blodigt udflåd	Sjælden
Skader, forgiftninger og proceduremæssige komplikationer	
Traumatisk blødning	Ualmindelig
Postoperativt hæmatom	Ualmindelig
Blødning efter indgrebet	Ualmindelig
Udskrivelse efter proceduren	Ualmindelig
Sårsekretion	Ualmindelig
Blødning på indstiksstedet	Sjælden
Postoperativ anæmi	Sjælden
Kirurgiske og medicinske procedure	
Sårdrænage	Sjælden
Postoperativ drænage	Sjælden



## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Blødningsreaktioner*

På grund af den farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af dabigatranetexilat være forbundet med en øget risiko for okkult eller åbenlys blødning fra ethvert væv eller organ. Tegn, symptomer og sværhedsgrad (herunder dødelig udgang) vil variere afhængigt af blødningens og/eller anæmiens placering og grad eller omfang. I de kliniske studier blev blødninger fra slimhinder (f.eks. gastrointestinale, genitourinære) set hyppigere under langtidsbehandling med dabigatranetexilat sammenlignet med VKA-behandling. Ud over tilstrækkelig klinisk overvågning er laborietestning af hæmoglobin/hæmatokrit derfor af værdi for at opdage okkult blødning. Risikoen for blødninger kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. patienter med moderat nedsat nyrefunktion og/eller samtidig behandling, der påvirker hæmostasen eller stærke P-gp-hæmmere (se pkt. 4.4 Blødningsrisiko). Hæmoragiske komplikationer kan vise sig som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt chok.

Kendte blødningskomplikationer såsom kompartmentsyndrom og akut nyresvigt på grund af hypoperfusion og antikoagulant-relateret nefropati hos patienter med prædisponerende risikofaktorer er blevet rapporteret for dabigatranetexilat. Derfor skal muligheden for blødning tages i betragtning ved evaluering af tilstanden hos enhver antikoaguleret patient. Til voksne patienter er der et specifikt reverseringsmiddel for dabigatran, idarucizumab, til rådighed i tilfælde af ukontrollabel blødning (se pkt. 4.9).

Tabel 11 viser antallet (%) af patienter, der oplevede bivirkningen blødning i behandlingsperioden ved indikationen primær forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik i de to pivotale kliniske studier, opdelt efter dosis.

**Tabel 11: Antal (%) patienter, der oplevede bivirkningen blødning.**

	<b>Dabigatran etexilat 150 mg N (%)</b>	<b>Dabigatran etexilat 220 mg N (%)</b>	<b>Enoxaparin N (%)</b>
Behandlet	1 866(100.0)	1 825(100.0)	1 848(100.0)
Større blødninger	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Enhver blødning	258(13.8)	251(13.8)	247(13.4)

### Agranulocytose og neutropeni

Agranulocytose og neutropeni er blevet rapporteret meget sjældent ved brug af dabigatranetexilat efter godkendelsen. Da bivirkningerne er rapporteret i forbindelse med overvågning efter markedsføring fra en population af usikker størrelse, er det ikke muligt at bestemme deres hyppighed pålideligt. Rapporteringsraten blev estimeret til 7 hændelser pr. 1 million patientår for agranulocytose og 5 hændelser pr. 1 million patientår for neutropeni.

### Pædiatrisk befolkning

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

Generelt forventes sikkerhedsprofilen hos børn at være den samme som hos voksne.

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

### Tabuleret liste over bivirkninger

Tabel 12 viser de identificerede bivirkninger fra studierne i behandlingen af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter. De er rangeret under overskrifterne System Organ

Klasse (SOC) og hyppighed med følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ualmindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

**Tabel 12: Bivirkninger.**

	Frekvens
SOC / Foretrukket term.	Behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter
Blod- og lymfesystemet	
Anæmi	Fælles
Hæmoglobinet er faldet	Ualmindelig
Trombocytopeni	Fælles
Hæmatokrit faldt	Ualmindelig
Neutropeni	Ualmindelig
Agranulocytose	Ikke kendt
Immunsystemet	
Overfølsomhed over for lægemidler	Ualmindelig
Udslæt	Fælles
Pruritus	Ualmindelig
Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
Angioødem	Ikke kendt
Urticaria	Fælles
Bronkospasme	Ikke kendt
Nervesystemet	
Intrakraniel blødning	Ualmindelig
Vaskulære sygdomme	
Hæmatom	Fælles
Blødning	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	
Epistaxis	Fælles
Hæmoptyse	Ualmindelig
Mave-tarm-kanalen	
Gastrointestinal blødning	Ualmindelig
Mavesmerter	Ualmindelig
Diarré	Fælles
Dyspepsi	Fælles
Kvalme	Fælles
Rektal blødning	Ualmindelig
Hæmorideblødning	Ikke kendt
Sår i mave-tarmkanalen, herunder Mavesår i spiserøret	Ikke kendt
Gastroøsofagitis	Ualmindelig
Gastroøsofageal refluks sygdom	Fælles
Opkastning	Fælles
Dysfagi	Ualmindelig
Lever og galdeveje	
Unormal leverfunktion/ Lever funktion Test unormal	Ikke kendt
Forhøjet alaninaminotransferase	Ualmindelig
Aspartataminotransferase øget	Ualmindelig
Forhøjet leverenzym	Fælles

Hyperbilirubinæmi	Ualmindelig
Hud og subkutane væv	
Blødning i huden	Ualmindelig
Alopecia	Fælles
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Hæmartrose	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	
Genitourologisk blødning, herunder hæmaturi	Ualmindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Blødning på injektionsstedet	Ikke kendt
Blødning på kateterstedet	Ikke kendt
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Traumatisk blødning	Ualmindelig
Blødning på indstiksstedet	Ikke kendt

### Blødningsreaktioner

I de to fase III-undersøgelser med indikationen behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter havde i alt 7 patienter (2,1%) en større blødningshændelse, 5 patienter (1,5%) en klinisk relevant ikke-større blødningshændelse og 75 patienter (22,9%) en mindre blødningshændelse. Hyppigheden af blødningshændelser var generelt højere i 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%). Større eller alvorlige blødninger, uanset lokalisation, kan føre til invaliderende, livstruende eller endda dødelige udfald.

### 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**

Dabigatranetexilat-doser ud over de anbefalede udsætter patienten for øget risiko for blødning.

I tilfælde af mistanke om overdosering kan koagulationstest hjælpe med at bestemme en blødningsrisiko (se afsnit 4.4 og 5.1). En kalibreret kvantitativ dTT-test eller gentagne dTT-målinger gør det muligt at forudsige, hvornår bestemte dabigatran-niveauer vil blive nået (se afsnit 5.1), også hvis der er iværksat yderligere foranstaltninger, f.eks. dialyse.

Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af behandlingen med dabigatranetexilat. Da dabigatran overvejende udskilles via nyrerne, skal der opretholdes tilstrækkelig diurese. Da proteinbindingen er lav, kan dabigatran dialyseres; der er begrænset klinisk erfaring til at demonstrere anvendeligheden af denne fremgangsmåde i kliniske studier (se afsnit 5.2).

### Håndtering af blødningskomplikationer

I tilfælde af hæmoragiske komplikationer skal behandlingen med dabigatranetexilat afbrydes, og kilden til blødningen skal undersøges. Afhængig af den kliniske situation bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og udskiftning af blodvolumen, foretages efter den ordinerendes skøn.

Til voksne patienter i situationer, hvor hurtig reversering af den antikoagulerende effekt af dabigatran er påkrævet, er det specifikke reverseringsmiddel (idarucizumab), der antagoniserer den farmakodynamiske effekt af dabigatran, tilgængeligt. Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.4).

Koagulationsfaktorkoncentrater (aktiverede eller ikke-aktiverede) eller rekombinant faktor VIIa kan tages i betragtning. Der er nogle eksperimentelle beviser, der understøtter disse lægemidlers rolle i at vende

den antikoagulerende virkning af dabigatran, men data om deres anvendelighed i kliniske sammenhænge og også om den mulige risiko for rebound-tromboemboli er meget begrænset. Koagulationstests kan blive upålidelige efter administration af foreslåede koagulationsfaktorkoncentrater. Der bør udvises forsigtighed ved fortolkning af disse tests. Det bør også overvejes at give trombocyt koncentrater i tilfælde, hvor der er trombocytopeni, eller hvor der er anvendt langtidsvirkende trombocyt hæmmende lægemidler. Al symptomatisk behandling bør gives efter lægens skøn.

Afhængigt af den lokale tilgængelighed bør man overveje at konsultere en koagulationseksperter i tilfælde af større blødninger.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler, direkte trombinhæmmere, ATC-kode: B01AE07.

#### Virkningsmekanisme

Dabigatranetexilat er et lille molekylært prodrug, som ikke udviser nogen farmakologisk aktivitet. Efter oral administration absorberes dabigatranetexilat hurtigt og omdannes til dabigatran ved esterase-katalyseret hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel direkte trombinhæmmer og er det vigtigste aktive princip i plasma.

Da trombin (serinprotease) muliggør omdannelsen af fibrinogen til fibrin under koagulationskaskaden, forhindrer hæmning af det udviklingen af tromber. Dabigatran hæmmer frit thrombin, fibrinbundet thrombin og thrombininduceret trombocyt aggregation.

#### Farmakodynamisk virkning

*In vivo* og *ex vivo* dyreforsøg har vist antitrombotisk effekt og antikoagulerende aktivitet af dabigatran efter intravenøs indgift og af dabigatranetexilat efter oral indgift i forskellige dyremodeller for trombose.

Der er en klar sammenhæng mellem plasmakoncentrationen af dabigatran og graden af antikoagulerende effekt baseret på fase II-undersøgelser. Dabigatran forlænger trombintiden (TT), ECT og aPTT.

Den kalibrerede kvantitative fortyndede TT-test (dTT) giver et skøn over plasmakoncentrationen af dabigatran, som kan sammenlignes med de forventede plasmakoncentrationer af dabigatran. Når det kalibrerede dTT-assay giver et resultat for plasmakoncentrationen af dabigatran på eller under kvantificeringsgrænsen, bør man overveje et yderligere koagulationsassay som TT, ECT eller aPTT.

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

aPTT-testen er bredt tilgængelig og giver en omtrentlig indikation af den antikoagulationsintensitet, der opnås med dabigatran. Men aPTT-testen har begrænset følsomhed og er ikke egnet til præcis kvantificering af den antikoagulerende effekt, især ved høje plasmakoncentrationer af dabigatran. Selvom høje aPTT-værdier skal fortolkes med forsigtighed, indikerer en høj aPTT-værdi, at patienten er antikoaguleret.

Generelt kan det antages, at disse mål for antikoagulant aktivitet kan afspejle dabigatran-niveauer og kan give vejledning til vurdering af blødningsrisiko, dvs. at overskridelse af den <sup>90</sup>. percentil af dabigatran-dalniveauer eller et koagulationsassay såsom aPTT målt ved dal (for aPTT-tærskelværdier se pkt. 4.4, tabel 4) anses for at være forbundet med en øget risiko for blødning.

#### *Primær forebyggelse af VTE i ortopædkirurgi*

Steady state (efter dag 3) geometrisk gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af dabigatran, målt omkring 2 timer efter administration af 220 mg dabigatranetexilat, var 70,8 ng/mL, med et interval på 35,2- 162 ng/mL (25<sup>th</sup>- 75<sup>th</sup>. percentil interval). Den geometriske gennemsnitskoncentration af dabigatran, målt ved slutningen af doseringsintervallet (dvs. 24 timer efter en dosis på 220 mg dabigatran), var i

gennemsnit 22,0 ng/mL med et interval på 13,0- 35,7 ng/mL (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup>. percentilinterval).

I en dedikeret undersøgelse udelukkende af patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance, CrCL 30- 50 ml/min) behandlet med dabigatranetexilat 150 mg QD, var den geometriske gennemsnitlige dalkoncentration af dabigatran, målt ved slutningen af doseringsintervallet, i gennemsnit 47,5 ng/mL med et interval på 29,6- 72,2 ng/mL (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup>. percentil interval).

Hos patienter, der behandles med 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik,

- Den 90. percentil af plasmakoncentrationer af dabigatran var 67 ng/ml, målt ved dalpunktet (20- 28 timer efter den foregående dosis) (se pkt. 4.4 og 4.9),
- Den 90. percentil for aPTT ved lavpunktet (20- 28 timer efter den foregående dosis) var 51 sekunder, hvilket ville være 1,3 gange den øvre grænse for normalen.

ECT blev ikke målt hos patienter, der blev behandlet med 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt for at forebygge VTE efter hofte- eller knæalloplastik.

### Klinisk effekt og sikkerhed

#### *Etnisk oprindelse*

Der blev ikke observeret klinisk relevante etniske forskelle mellem kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske patienter.

#### Kliniske studier i VTE-profylakse efter større ledprotesekirurgi

I 2 store randomiserede, dobbeltblindede, dosisbekræftende undersøgelser med parallelle grupper fik patienter, der gennemgik en større ortopædkirurgisk operation (en knæalloplastik og en hoftealloplastik), 75 mg eller 110 mg dabigatranetexilat inden for 1- 4 timer efter operationen efterfulgt af 150 mg eller 220 mg én gang dagligt derefter, når hæmostasen var sikret, eller enoxaparin 40 mg dagen før operationen og derefter dagligt.

I RE-MODEL-undersøgelsen (knæalloplastik) varede behandlingen i 6- 10 dage, og i RE-NOVATE-undersøgelsen (hoftealloplastik) i 28- 35 dage. I alt blev henholdsvis 2 076 patienter (knæ) og 3 494 (hofte) behandlet.

Sammensætningen af total VTE (herunder lungeemboli (PE), proksimal og distal dyb venetrombose (DVT), uanset om den er symptomatisk eller asymptomatisk, påvist ved rutinemæssig venografi) og dødelighed af alle årsager udgjorde det primære endepunkt for begge studier. Sammensætningen af større VTE (herunder PE og proksimal DVT, uanset symptomatisk eller asymptomatisk påvist ved rutinemæssig venografi) og VTE-relateret mortalitet udgjorde et sekundært endepunkt og anses for at være af bedre klinisk relevans.

Resultaterne af begge undersøgelser viste, at den antitrombotiske effekt af 220 mg og 150 mg dabigatranetexilat statistisk set var enoxaparin ikke underlegen med hensyn til total VTE og dødelighed af alle årsager. Punkttestimatet for incidensen af større VTE og VTE-relateret mortalitet for 150 mg-dosen var en smule dårligere end for enoxaparin (tabel 13). Bedre resultater blev set med 220 mg-dosis, hvor punkttestimatet for større VTE var lidt bedre end enoxaparin (tabel 13).

De kliniske studier er blevet udført på en patientpopulation med en gennemsnitsalder på > 65 år.

I de kliniske fase 3-studier var der ingen forskel mellem mænd og kvinder med hensyn til effekt- og sikkerhedsdata.

I den undersøgte patientpopulation i RE-MODEL og RE-NOVATE (5.539 behandlede patienter) led 51 % af samtidig hypertension, 9 % af samtidig diabetes, 9 % af samtidig koronararteriesygdom, og 20 % havde en historie med venøs insufficiens. Ingen af disse sygdomme havde indflydelse på effekten af dabigatran på VTE-forebyggelse eller blødningsrater.

Dataene for VTE og VTE-relateret dødelighed var homogene i forhold til det primære effektmål og er vist

i tabel 13.

Data for den samlede VTE og dødelighed af alle årsager er vist i tabel 14. Data for vurderede endepunkter for større blødninger er vist i tabel 15 nedenfor.

**Tabel 13: Analyse af større VTE og VTE-relateret dødelighed i behandlingsperioden i RE-MODEL- og RE-NOVATE-undersøgelserne af ortopædkirurgi.**

Forsøg	Dabigatran etexilat 220 mg	Dabigatran etexilat 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
N	909	888	917
Forekomst (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Risikoforhold over enoxaparin	0.78	1.09	
95 % CI	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)
Risikoforhold over enoxaparin	0.73	1.08	
95 % CI	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

**Tabel 14: Analyse af total VTE-dødelighed og dødelighed af alle årsager i behandlingsperioden i RE-NOVATE og RE-MODEL ortopædkirurgiske undersøgelser.**

Forsøg	Dabigatran etexilat 220 mg	Dabigatran etexilat 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
N	880	874	897
Forekomst (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Risikoforhold over enoxaparin	0.9	1.28	
95 % CI	(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)
Risikoforhold over enoxaparin	0.97	1.07	
95 % CI	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

**Tabel 15: Større blødningshændelser efter behandling i den individuelle RE-MODEL og i RE-NOVATE-undersøgelser.**

Forsøg	Dabigatran etexilat 220 mg	Dabigatran etexilat 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
Behandlede patienter N	1 146	1 163	1 154
Antal MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (knæ)			
Behandlede patienter N	679	703	694
Antal MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

*Kliniske studier til forebyggelse af tromboembolisme hos patienter med hjerteklapprotoser*

Et fase II-studie undersøgte dabigatranetexilat og warfarin hos i alt 252 patienter, der for nylig havde fået udskiftet en mekanisk hjerteklap (dvs. inden for det aktuelle hospitalsophold), og hos patienter, der havde fået udskiftet en mekanisk hjerteklap for mere end tre måneder siden. Der blev observeret flere tromboemboliske hændelser (primært slagtilfælde og symptomatisk/asymptomatisk protesetrombose) og flere blødningshændelser med dabigatranetexilat end med warfarin. Hos de tidligt postoperative patienter manifesterede større blødninger sig overvejende som hæmoragiske perikardieffusioner, især hos patienter, der startede med dabigatranetexilat tidligt (dvs. på dag 3) efter hjerteklapudskiftningskirurgi (se pkt. 4.3).

### Pædiatrisk population

#### Kliniske studier i VTE-profylakse efter større ledprotesekirurgi

Det Europæiske Lægemiddelagentur har givet afkald på forpligtelsen til at indsende resultaterne af undersøgelser med dabigatranetexilat i alle undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse af tromboemboliske hændelser til indikationen primær forebyggelse af VTE hos patienter, der har gennemgået en elektiv total hofteudskiftning eller total knæudskiftning (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

#### Behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter

DIVERSITY-undersøgelsen blev udført for at påvise effekten og sikkerheden af dabigatranetexilat sammenlignet med standardbehandling (SOC) til behandling af VTE hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år. Undersøgelsen var designet som en åben, randomiseret, parallelgruppe-, ikke-underlegenhedsundersøgelse. Patienterne blev randomiseret efter et 2:1-skema til enten en alderssvarende formulering (kapsler, coatede granulater eller oral opløsning) af dabigatranetexilat (doser justeret efter alder og vægt) eller SOC bestående af lavmolekylære hepariner (LMWH) eller vitamin K-antagonister (VKA) eller fondaparinux (1 patient på 12 år). Det primære endepunkt var et sammensat endepunkt for patienter med komplet trombusopløsning, frihed fra tilbagevendende VTE og frihed fra dødelighed relateret til VTE. Eksklusionskriterierne omfattede aktiv meningitis, encephalitis og intrakraniell absces.

I alt var 267 patienter blevet randomiseret. Af dem blev 176 patienter behandlet med dabigatranetexilat og 90 patienter i henhold til SOC (1 randomiseret patient blev ikke behandlet). 168 patienter var 12 til under 18 år gamle, 64 patienter var 2 til under 12 år gamle, og 35 patienter var yngre end 2 år.

Af de 267 randomiserede patienter opfyldte 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilat-gruppen og 38 patienter (42,2 %) i SOC-gruppen kriterierne for det sammensatte primære endepunkt (komplet trombeopløsning, frihed fra tilbagevendende VTE og frihed fra dødelighedsrelateret VTE). Den tilsvarende rateforskel viste, at dabigatranetexilat ikke var dårligere end SOC. Der blev også generelt observeret konsekvente resultater på tværs af undergrupper: Der var ingen signifikante forskelle i behandlingseffekten for undergrupperne efter alder, køn, region og tilstedeværelse af visse risikofaktorer. For de 3 forskellige aldersstrata var andelen af patienter, der opfyldte det primære effektmål i henholdsvis dabigatranetexilat- og SOC-grupperne, 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 større blødninger hos 4 patienter (2,3 %) i dabigatranetexilat-gruppen og 2 patienter (2,2 %) i SOC-gruppen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i tiden til den første større blødning. Otteogtredivende patienter (21,6 %) i dabigatranetexilat-armen og 22 patienter (24,4 %) i SOC-armen havde en vurderet blødningshændelse, hvoraf de fleste blev kategoriseret som mindre. Det kombinerede endepunkt for vurderet større blødningshændelse (MBE) eller klinisk relevant ikke-stor blødning (CRNM) (under behandling) blev rapporteret for 6 (3,4 %) patienter i dabigatranetexilat-gruppen og 3 (3,3 %) patienter i SOC-gruppen.

Et åbent, enkeltarmet, prospektivt, multicenter fase III-studie (1160.108) blev udført for at vurdere sikkerheden ved dabigatranetexilat til forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år. Patienter, der havde behov for yderligere antikoagulation på grund af tilstedeværelsen af en klinisk risikofaktor efter afslutningen af den indledende behandling for bekræftet VTE (i mindst 3 måneder) eller efter afslutningen af DIVERSITY-undersøgelsen, kunne inkluderes i

undersøgelsen. De berettigede patienter fik alders- og vægtjusterede doser af en alderssvarende formulering (kapsler, coatede granulater eller oral opløsning) af dabigatranetexilat, indtil den kliniske risikofaktor forsvandt, eller i op til maksimalt 12 måneder. De primære endepunkter i undersøgelsen omfattede tilbagefald af VTE, større og mindre blødninger og dødelighed (samlet og relateret til trombotiske eller tromboemboliske hændelser) efter 6 og 12 måneder. Resultathændelserne blev bedømt af en uafhængig, blindet bedømmelseskomité.

I alt 214 patienter deltog i undersøgelsen, heraf 162 patienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til mindre end 18 år), 43 patienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til mindre end 12 år) og 9 patienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til mindre end 2 år). I løbet af behandlingsperioden havde 3 patienter (1,4 %) en adjudikationsbekræftet tilbagevendende VTE inden for de første 12 måneder efter behandlingsstart. Blødningshændelser, der var bekræftet af en dommer i løbet af behandlingsperioden, blev rapporteret for 48 patienter (22,5%) inden for de første 12 måneder. Størstedelen af blødningshændelserne var mindre. Hos 3 patienter (1,4%) opstod der en større blødningshændelse inden for de første 12 måneder. Hos 3 patienter (1,4 %) blev der rapporteret om CRNM-bekræftet blødning inden for de første 12 måneder. Der var ingen dødsfald under behandlingen. I løbet af behandlingsperioden udviklede 3 patienter (1,4 %) posttrombotisk syndrom (PTS) eller fik forværring af PTS inden for de første 12 måneder.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration omdannes dabigatranetexilat hurtigt og fuldstændigt til dabigatran, som er den aktive form i plasma. Spaltningen af prodrug dabigatranetexilat ved esterase-katalyseret hydrolyse til det aktive princip dabigatran er den dominerende metaboliske reaktion. Den absolutte biotilgængelighed af dabigatran efter oral administration 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 med  $C_{\max}$  opnået inden for 0,5 og 2,0 timer efter administration.

### Absorption

Et studie, der evaluerede den postoperative absorption af dabigatranetexilat, 1-3 timer efter operationen, viste en relativt langsom absorption sammenlignet med raske frivillige og en jævn plasmakoncentrations-tidsprofil uden høje maksimale plasmakoncentrationer. Den maksimale plasmakoncentration nås 6 timer efter administration i en postoperativ periode på grund af medvirkende faktorer som anæstesi, gastrointestinal parese og kirurgiske virkninger, der er uafhængige af den orale lægemiddelformulering. Det blev demonstreret i en yderligere undersøgelse, at langsom og forsinket absorption normalt kun er til stede på operationsdagen. På de efterfølgende dage er absorptionen af dabigatran hurtig, og den maksimale plasmakoncentration opnås 2 timer efter administration af lægemidlet.

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

$C_{\max}$  og AUC var proportionale med dosis.

Den orale biotilgængelighed kan øges med 75 % efter en enkelt dosis og 37 % ved steady state sammenlignet med referencekapselformuleringen, når pellets tages uden kapselskallen af hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Derfor skal HPMC-kapslernes integritet altid bevares ved klinisk brug for at undgå utilsigtet øget biotilgængelighed af dabigatranetexilat (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Lav (34- 35 %) koncentrationsuafhængig binding af dabigatran til humane plasmaproteiner blev observeret. Distributionsvolumenet af dabigatran på 60- 70 L oversteg volumen af det totale kropsvand, hvilket indikerer moderat vævsdistribution af dabigatran.

### Biotransformation

Metabolisme og udskillelse af dabigatran blev undersøgt efter en enkelt intravenøs dosis af radioaktivt mærket dabigatran hos raske mandlige forsøgspersoner. Efter en intravenøs dosis blev den dabigatran-afledte radioaktivitet primært elimineret i urinen (85 %). Fækal udskillelse udgjorde 6 % af den



administrerede dosis. Gendannelsen af den samlede radioaktivitet varierede fra 88- 94 % af den administrerede dosis 168 timer efter dosis.

Dabigatran konjugeres og danner farmakologisk aktive acylglucuronider. Der findes fire positionelle isomerer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronid, som hver udgør mindre end 10 % af den samlede mængde dabigatran i plasma. Spor af andre metabolitter kunne kun påvises med meget følsomme analysemetoder. Dabigatran udskilles primært i uændret form i urinen med en hastighed på ca. 100 ml/min svarende til den glomerulære filtreringshastighed.

### Elimination

Plasmakoncentrationen af dabigatran viste et biexponentielt fald med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 11 timer hos raske ældre forsøgspersoner. Efter flere doser blev der observeret en terminal halveringstid på ca. 12- 14 timer. Halveringstiden var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges, hvis nyrefunktionen er nedsat, som vist i tabel 16.

### Særlige befolkningsgrupper

#### *Nyreinsufficiens*

I fase I-undersøgelser er eksponeringen (AUC) af dabigatran efter oral indgivelse af dabigatranetexilat ca. 2,7 gange højere hos voksne frivillige med moderat nyreinsufficiens (CrCL mellem 30 og 50 ml/min) end hos dem uden nyreinsufficiens.

Hos et lille antal frivillige voksne med svær nyreinsufficiens (CrCL 10- 30 ml/min) var eksponeringen (AUC) for dabigatran ca. 6 gange højere og halveringstiden ca. 2 gange længere end den, der blev observeret i en population uden nyreinsufficiens (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

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

<b>Glomerulær filtreringshastighed (CrCL) [ml/min]</b>	<b>gMiddelværdi (gCV%; interval) halveringstid [h]</b>
≥ 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 eksponeringen af dabigatran (ved dal og top) vurderet i et prospektivt, randomiseret farmakokinetisk open label-studie hos NVAF-patienter med svært nedsat nyrefunktion (defineret som kreatininclearance [CrCl] 15- 30 ml/min), der fik 75 mg dabigatranetexilat to gange dagligt. Dette regime resulterede i en geometrisk gennemsnitlig dalkoncentration på 155 ng/ml (gCV på 76,9 %), målt umiddelbart før administration af den næste dosis, og i en geometrisk gennemsnitlig topkoncentration på 202 ng/ml (gCV på 70,6 %) målt to timer efter administration af den sidste dosis.

Clearance af dabigatran ved hæmodialyse blev undersøgt hos 7 voksne patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) uden atrieflimren. Dialysen blev udført med en dialysatflowhastighed på 700 mL/min, fire timers varighed og en blodflowhastighed på enten 200 mL/min eller 350- 390 mL/min. Dette resulterede i en fjernelse af henholdsvis 50 % og 60 % af dabigatrankoncentrationerne. Mængden af stof, der fjernes ved dialyse, er proportional med blodgennemstrømningshastigheden op til en blodgennemstrømningshastighed på 300 mL/min. Den antikoagulerende aktivitet af dabigatran faldt med faldende plasmakoncentrationer, og PK/PD-forholdet blev ikke påvirket af proceduren.

#### *Ældre patienter*

Specifikke farmakokinetiske fase I-studier med ældre forsøgspersoner viste en stigning på 40 til 60 % i AUC og på mere end 25 % i  $C_{max}$  sammenlignet med unge forsøgspersoner.

Effekten af alder på eksponeringen for dabigatran blev bekræftet i RE-LY-studiet med en ca. 31 % højere dalkoncentration for forsøgspersoner  $\geq 75$  år og ca. 22 % lavere dalniveau for forsøgspersoner  $< 65$  år sammenlignet med forsøgspersoner mellem 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke set nogen ændring i eksponeringen af dabigatran hos 12 voksne forsøgspersoner med moderat leverinsufficiens (Child Pugh B) sammenlignet med 12 kontrolpersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Kropsvægt*

Dabigatrans dalkoncentrationer var ca. 20 % lavere hos voksne patienter med en kropsvægt  $> 100$  kg sammenlignet med 50- 100 kg. Størstedelen (80,8 %) af forsøgspersonerne var i kategorien  $\geq 50$  kg og  $< 100$  kg, og der blev ikke påvist nogen klar forskel (se pkt. 4.2 og 4.4). Der foreligger begrænsede kliniske data for voksne patienter  $< 50$  kg.

#### *Køn*

Eksponeringen for aktive stoffer i de primære VTE-forebyggelsesstudier var ca. 40-50 % højere hos kvindelige patienter, og der anbefales ingen dosisjustering.

#### *Etnisk oprindelse*

Der blev ikke observeret klinisk relevante interetniske forskelle mellem kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske patienter med hensyn til dabigatrans farmakokinetik og farmakodynamik.

#### *Pædiatrisk befolkning*

Oral administration af dabigatranetexilat i henhold til den protokoldefinerede doseringsalgoritme resulterede i eksponering inden for det interval, der er observeret hos voksne med DVT/PE. Baseret på den samlede analyse af farmakokinetiske data fra studierne DIVERSITY og 1160.108 var de observerede geometriske gennemsnitlige daleksponeringer 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml og 99,1 ng/ml hos henholdsvis 0 til  $< 2$ - år gamle, 2 til  $< 12$  år gamle og 12 til  $< 18$  år gamle pædiatriske VTE-patienter.

#### Farmakokinetiske forhold

*In vitro* interaktionsstudier viste ingen hæmning eller induktion af de vigtigste isoenzymer af cytokrom P450. Dette er blevet bekræftet af *in vivo*-undersøgelser med raske frivillige, som ikke viste nogen interaktion mellem denne behandling og følgende aktive stoffer: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-gp-transportinteraktion) 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, genotoksicitet.

Effekter observeret i toksicitetsstudier med gentagne doser skyldtes den overdrevne farmakodynamiske effekt af dabigatran.

En effekt på kvinders fertilitet blev observeret i form af et fald i implantationer og en stigning i præimplantationstab ved 70 mg/kg (5 gange plasmaeksponeringsniveauet hos patienter). Ved doser, der var giftige for mødrene (5- til 10-dobbelt plasmaeksponeringsniveauet hos patienter), blev der observeret et fald i fostrets kropsvægt og levedygtighed sammen med en stigning i fostervariationer hos rotter og kaniner. I det præ- og postnatale studie blev der observeret en stigning i fosterdødeligheden ved doser, der var toksiske for moderdyrene (en dosis svarende til et plasmaeksponeringsniveau, der var 4 gange højere end

det, der blev observeret hos patienterne).

I et toksicitetsstudie med unge Han Wistar-rotter var dødeligheden forbundet med blødninger ved lignende eksponeringer, hvor der blev set blødninger hos voksne dyr. Hos både voksne og unge rotter anses dødeligheden for at være relateret til den overdrevne farmakologiske aktivitet af dabigatran i forbindelse med udøvelsen af mekaniske kræfter under dosering og håndtering. Data fra toksicitetsstudiet på unge dyr viste hverken en øget sensitivitet i toksiciteten eller nogen toksicitet, der var specifik for unge dyr.

I levetidstoksikologiske studier på rotter og mus var der ingen tegn på et tumorgenetisk potentiale for dabigatran op til maksimale doser på 200 mg/kg.

Dabigatran, den aktive del af dabigatran etexilate mesilate, er persistent i miljøet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Indhold i kapsler

Vinsyre  
Hydroxypropylcellulose  
Talkum  
Hypromellose

#### Kapselskal

Kaliumchlorid  
Carrageenan  
Titandioxid (E171)  
Hypromellose

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

18 måneder

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

#### Blister

Må ikke opbevares over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Blister

OPA-Alu-PVC/Alu-blister med 10, 30 eller 60 hårde kapsler.

OPA-Alu-PVC/Alu perforerede blisterpakninger med 10 x 1, 30 x 1 og 60 x 1 hårde kapsler.

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**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19 februar 2024  
Dato for seneste fornyelse:

## **10. DATO FOR REVISION AF TEKSTEN**

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Størrelse 1 (ca. 19 mm), lyseblå uigennemsigtig hætte og lyseblå uigennemsigtig krop, hård kapsel fyldt med offwhite til gullige pellets.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Primær forebyggelse af venøse tromboemboliske hændelser (VTE) hos voksne patienter, der har gennemgået en elektiv total hofteproteseoperation eller total knæproteseoperation.

Forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren (NVAF), med en eller flere risikofaktorer, såsom tidligere slagtilfælde eller forbigående iskæmisk anfald (TIA); alder  $\geq 75$  år; hjertesvigt (NYHA-klasse  $\geq$  II); diabetes mellitus; hypertension.

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) og forebyggelse af tilbagefald DVT og lungeemboli hos voksne.

Behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år.

Se afsnit 4.2 for alderssvarende dosisformer.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler kan anvendes til voksne og pædiatriske patienter på 8 år eller derover, som er i stand til at sluge kapslerne hele. Den dosis, der er angivet i den relevante doseringstabel for en formulering, skal ordineres baseret på barnets vægt og alder.

Der findes andre alderssvarende dosisformer på markedet til behandling af børn under 8 år:

- Andre lægemiddelformer kan være mere velegnede til administration til denne population, f.eks. coated granulat, som kan anvendes til børn under 12 år, så snart barnet er i stand til at sluge blød mad.
- Andre lægemiddelformer som pulver og solvens til oral opløsning bør kun anvendes til børn under 1 år.

#### *Primær forebyggelse af VTE i ortopædkirurgi*

De anbefalede doser af dabigatranetexilat og varigheden af behandlingen til primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi er vist i tabel 1.

**Tabel 1: Dosisanbefalinger og behandlingsvarighed til primær forebyggelse af VTE ved ortopædkirurgi.**

	<b>Behandlingen påbegyndes på operationsdagen 1- 4 timer efter afsluttet operation</b>	<b>Start af vedligeholdelsesdosis den første dag efter operationen</b>	<b>Varighed af vedligeholdelsesdosis</b>
Patienter efter elektiv knæoperation erstatningskirurgi	enkeltkapsel med 110 mg dabigatranetexilat	220 mg dabigatranetexilat en gang dagligt taget som 2 kapsler af 110 mg	10 dage
Patienter efter elektiv hofteoperation erstatningskirurgi			28- 35 dage
<b><u>Dosisreduktion anbefales</u></b>			
Patienter med moderat nyrefunktion nedsat funktionsevne (kreatininclearance (CrCL) 30- 50 mL/min)	enkeltkapsel med 75 mg dabigatranetexilat	150 mg dabigatranetexilat en gang dagligt taget som 2 kapsler af 75 mg	10 dage (knæudskiftningsoperation) eller 28- 35 dage (hofteudskiftningsoperation)
Patienter, der samtidig får verapamil*, amiodaron, kinidin			
Patienter på 75 år eller derover			

\*For patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der samtidig behandles med verapamil, se Særlige populationer.

For begge operationer gælder det, at hvis hæmostasen ikke er sikret, skal behandlingen udskydes. Hvis behandlingen ikke påbegyndes på operationsdagen, bør behandlingen påbegyndes med 2 kapsler én gang dagligt.

#### *Vurdering af nyrefunktion før og under behandling med dabigatranetexilat*

Hos alle patienter og især hos ældre (> 75 år), da nedsat nyrefunktion kan være hyppig i denne aldersgruppe:

- Nyrefunktionen skal vurderes ved at beregne kreatininclearance (CrCL) før påbegyndelse af behandling med dabigatranetexilat for at udelukke patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (dvs. CrCL < 30 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Nyrefunktionen bør også vurderes, når der er mistanke om et fald i nyrefunktionen under behandlingen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering og i tilfælde af samtidig brug af visse lægemidler).

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

#### *Glemt dosis*

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

Der må ikke tages dobbeltdosis for at kompensere for glemte enkeltdoser.

#### *Sponering af dabigatranetexilat*

Behandlingen med dabigatranetexilat bør ikke afbrydes uden lægens råd. Patienterne skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis de udvikler gastrointestinale symptomer såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

### *Omskiftning*

Behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulant:

Det anbefales at vente 24 timer efter den sidste dosis, før man skifter fra dabigatranetexilat til et parenteralt antikoagulerende middel (se afsnit 4.5).

Parenterale antikoagulantia til dabigatranetexilat:

Den parenterale antikoagulant skal seponeres, og dabigatranetexilat skal startes 0- 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste dosis af den alternative behandling skulle have været givet, eller på tidspunktet for seponering i tilfælde af kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

### Særlige befolkningsgrupper

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

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

*Samtidig brug af dabigatranetexilat med milde til moderate P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere, dvs. amiodaron, quinidin eller verapamil.*

Doseringen skal reduceres som angivet i tabel 1 (se også afsnit 4.4 og 4.5). I denne situation skal dabigatranetexilat og disse lægemidler tages på samme tid.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion og samtidig behandling med verapamil bør en dosisreduktion af dabigatranetexilat til 75 mg dagligt overvejes (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### *Ældre*

For ældre patienter > 75 år anbefales en dosisreduktion (se tabel 1 ovenfor og afsnit 4.4 og 5.1).

#### *Vægt*

Der er meget begrænset klinisk erfaring med patienter med en kropsvægt < 50 kg eller > 110 kg ved den anbefalede posologi. På baggrund af de tilgængelige kliniske og kinetiske data er ingen justering nødvendig (se pkt. 5.2), men tæt klinisk overvågning anbefales (se pkt. 4.4).

#### *Køn*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis (se afsnit 5.2).

#### *Pædiatrisk befolkning*

Der er ingen relevant anvendelse af dabigatranetexilat i den pædiatriske population til primær forebyggelse af VTE hos patienter, der har gennemgået en elektiv total hofteproteseoperation eller total knæproteseoperation.

Forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF) Behandling af DVT og PE, og forebyggelse af tilbagevendende DVT og PE hos voksne (DVT/PE)

De anbefalede doser af dabigatranetexilat ved indikationerne SPAF, DVT og PE er vist i tabel 2.

**Tabel 2: Dosisanbefalinger for SPAF, DVT og PE.**

	<b>Anbefaling af dosis</b>
Forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF)	300 mg dabigatranetexilat taget som en kapsel på 150 mg to gange dagligt.
Behandling af DVT og lungeemboli, og forebyggelse af tilbagevendende DVT og lungeemboli i voksne (DVT/PE)	300 mg dabigatranetexilat taget som en 150 mg kapsel to gange dagligt efter behandling med en parenteral antikoagulant i mindst 5 dage.
<b><i>Dosisreduktion anbefales</i></b>	
Patienter i alderen $\geq 80$ år	daglig dosis på 220 mg dabigatranetexilat taget som en 110 mg kapsel to gange dagligt
Patienter, der samtidig får verapamil	
<b><i>Dosisreduktion til overvejelse</i></b>	
Patienter mellem 75- 80 år	daglig dosis af dabigatranetexilat på 300 mg eller 220 mg bør vælges ud fra en individuel vurdering af den tromboemboliske risiko og risikoen for blødning.
Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30- 50 mL/min)	
Patienter med gastritis, esophagitis eller gastroøsofageal reflux	
Andre patienter med øget risiko for blødning	

For DVT/PE er anbefalingen om brug af 220 mg dabigatranetexilat taget som en 110 mg kapsel to gange dagligt baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser og er ikke blevet undersøgt i denne kliniske sammenhæng. Se længere nede og afsnit 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2.

I tilfælde af intolerance over for dabigatranetexilat skal patienterne instrueres i straks at kontakte deres behandlende læge med henblik på at skifte til alternative acceptable behandlingsmuligheder til forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli i forbindelse med atrieflimren eller DVT/PE.

*Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling med dabigatranetexilat*

Hos alle patienter og især hos ældre ( $> 75$  år), da nedsat nyrefunktion kan være hyppig i denne aldersgruppe:

- Nyrefunktionen skal vurderes ved at beregne kreatininclearance (CrCL) før påbegyndelse af behandling med dabigatranetexilat for at udelukke patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (dvs. CrCL  $< 30$  ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Nyrefunktionen bør også vurderes, når der er mistanke om et fald i nyrefunktionen under behandlingen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering og i tilfælde af samtidig brug af visse lægemidler).

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

- Nyrefunktionen bør vurderes under behandling med dabigatranetexilat mindst én gang om året eller hyppigere efter behov i visse kliniske situationer, hvor der er mistanke om, at nyrefunktionen kan falde eller forværres (f.eks. hypovolæmi, dehydrering og ved samtidig brug af visse lægemidler).



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

### *Varighed af brug*

Varigheden af brugen af dabigatranetexilat i indikationerne SPAF, DVT og PE er vist i tabel 3.

**Tabel 3: Varighed af brug for SPAF og DVT/PE.**

<b>Indikationer</b>	<b>Varighed af brug</b>
SPAF	Behandlingen bør fortsætte på lang sigt.
DVT/PE	Varigheden af behandlingen bør individualiseres efter en omhyggelig vurdering af behandlingsfordelen i forhold til risikoen for blødning (se afsnit 4.4). Kortvarig behandling (mindst 3 måneder) bør være baseret på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig operation, traume, immobilisering), og længerevarende behandling bør være baseret på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller PE.

### *Glemt dosis*

En glemt dabigatranetexilat-dosis kan stadig tages op til 6 timer før den næste planlagte dosis. Fra 6 timer før den næste planlagte dosis skal den glemte dosis udelades. Der må ikke tages dobbeltdosis for at kompensere for glemte enkeltdoser.

### *Seponering af dabigatranetexilat*

Behandlingen med dabigatranetexilat bør ikke afbrydes uden lægens råd. Patienterne skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis de udvikler gastrointestinale symptomer såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

### *Omskiftning*

Behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulant:

Det anbefales at vente 12 timer efter den sidste dosis, før der skiftes fra dabigatranetexilat til et parenteralt antikoagulerende middel (se afsnit 4.5).

Parenterale antikoagulantia til dabigatranetexilat:

Den parenterale antikoagulant skal seponeres, og dabigatranetexilat skal påbegyndes 0- 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste dosis af den alternative behandling skulle have været givet, eller på tidspunktet for seponering ved i tilfælde af kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se afsnit 4.5).

Behandling med dabigatranetexilat i forhold til vitamin K-antagonister (VKA):

Starttidspunktet for VKA bør justeres baseret på CrCL som følger:

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, VKA bør påbegyndes 3 dage før seponering af dabigatranetexilat
- CrCL  $\geq$  30- < 50 ml/min, VKA bør påbegyndes 2 dage før seponering af dabigatranetexilat

Da dabigatranetexilat kan påvirke International Normalised Ratio (INR), vil INR først bedre afspejle VKA's effekt, når dabigatranetexilat har været stoppet i mindst 2 dage. Indtil da skal INR-værdierne fortolkes med forsigtighed.

VKA til dabigatranetexilat:

VKA'en bør stoppes. Dabigatranetexilat kan gives, så snart INR er < 2,0.

### *Kardioversion (SPAF)*

Patienterne kan fortsætte med at tage dabigatranetexilat, mens de får en kardiovertering.

#### *Kateterablation for atrieflimren (SPAF)*

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

#### *Perkutan koronar intervention (PCI) med stenting (SPAF)*

Patienter med ikke-klapformet atrieflimren, som gennemgår en PCI med stenting, kan behandles med dabigatranetexilat i kombination med trombocyt hæmmere, efter at hæmostase er opnået (se pkt. 5.1).

### Særlige befolkningsgrupper

#### *Ældre*

For dosisændringer i 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 overvåges nøje. overvåges klinisk (for tegn på blødning eller anæmi). Dosisjustering bør besluttes efter lægens skøn efter vurdering af den potentielle fordel og risiko for den enkelte patient (se tabel 2 ovenfor). En koagulationstest (se pkt. 4.4) kan hjælpe med at identificere patienter med en øget blødningsrisiko forårsaget af overdreven eksponering for dabigatran. Når overdreven dabigatraneksponering identificeres hos patienter med høj risiko for blødning, anbefales en reduceret dosis på 220 mg taget som en 110 mg kapsel to gange dagligt. Når der opstår klinisk relevant blødning, skal behandlingen afbrydes.

For personer med gastritis, esophagitis eller gastroøsofageal reflux kan en dosisreduktion overvejes på grund af den øgede risiko for større gastrointestinale blødninger (se tabel 2 ovenfor og afsnit 4.4).

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCL 50- ≤ 80 ml/min). For patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30- 50 ml/min) er den anbefalede dosis af dabigatranetexilat også 300 mg taget som en 150 mg kapsel to gange dagligt. For patienter med høj risiko for blødning bør en dosisreduktion af dabigatranetexilat til 220 mg taget som en 110 mg kapsel to gange dagligt dog overvejes (se pkt. 4.4 og 5.2). Tæt klinisk overvågning anbefales til patienter med nedsat nyrefunktion.

*Samtidig brug af dabigatranetexilat med milde til moderate P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere, dvs. amiodaron, quinidin eller verapamil.*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved samtidig brug af amiodaron eller quinidin (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

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

#### *Vægt*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2), men tæt klinisk overvågning anbefales hos patienter med en kropsvægt < 50 kg (se pkt. 4.4).

## Køn

Det er ikke nødvendigt at justere dosis (se afsnit 5.2).

## Pædiatrisk befolkning

Der er ingen relevant anvendelse af dabigatranetexilat i den pædiatriske population til forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med NVAF.

## Behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter

Til behandling af VTE hos pædiatriske patienter bør behandlingen påbegyndes efter behandling med et parenteralt antikoagulerende middel i mindst 5 dage. Til forebyggelse af tilbagevendende VTE bør behandlingen påbegyndes efter tidligere behandling.

Dabigatranetexilatkapsler skal tages to gange dagligt, en dosis om morgenen og en dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Doseringsintervallet bør være så tæt på 12 timer som muligt.

Den anbefalede dosis af dabigatranetexilatkapsler er baseret på patientens vægt og alder som vist i tabel 4. Dosis bør justeres i forhold til vægt og alder, efterhånden som behandlingen skrider frem.

For vægt- og alderskombinationer, der ikke er anført i doseringstabellen, kan der ikke gives nogen doseringsanbefaling.

**Tabel 4: Enkelt og samlet daglig dabigatranetexilatdosis i milligram (mg) efter patientens vægt i kilogram (kg) og alder i år.**

Kombinationer af vægt og alder		Enkelt dosis	Samlet daglig dosis
Vægt i kg	Alder i år		
11 til < 13	8 til < 9	75	150
13 til < 16	8 til < 11	110	220
16 til < 21	8 til < 14	110	220
21 til < 26	8 til < 16	150	300
26 til < 31	8 til < 18	150	300
31 til < 41	8 til < 18	185	370
41 til < 51	8 til < 18	220	440
51 til < 61	8 til < 18	260	520
61 til < 71	8 til < 18	300	600
71 til < 81	8 til < 18	300	600
> 81	10 til < 18	300	600

Enkeltdoser, der kræver kombinationer af mere end én kapsel:

- 300 mg: to 150 mg kapsler eller fire 75 mg kapsler
- 260 mg: en 110 mg plus en 150 mg kapsel eller en 110 mg plus to 75 mg kapsler
- 220 mg: som to 110 mg kapsler
- 185 mg: som en 75 mg plus en 110 mg kapsel
- 150 mg: som en 150 mg-kapsel eller to 75 mg-kapsler

## Vurdering af nyrefunktionen før og under behandlingen

Før behandlingen påbegyndes, skal den estimerede glomerulære filtreringshastighed (eGFR) estimeres ved hjælp af Schwartz-formlen (den metode, der anvendes til kreatininvurdering, skal kontrolleres med det lokale laboratorium).

Behandling med dabigatranetexilat hos pædiatriske patienter med eGFR < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> er

kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med en eGFR  $\geq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> skal behandles med dosis i henhold til tabel 4.

Under behandlingen bør nyrefunktionen vurderes i visse kliniske situationer, hvor der er mistanke om, at nyrefunktionen kan falde eller forværres (såsom hypovolæmi, dehydrering og med visse co-medikamenter osv.)

#### Varighed af brug

Behandlingens varighed bør individualiseres ud fra en vurdering af fordelene og risikoen.

#### Glemte dosis

En glemt dabigatranetexilat-dosis kan stadig tages op til 6 timer før den næste planlagte dosis. Fra 6 timer før den næste planlagte dosis skal den glemte dosis udelades.

Der må aldrig tages en dobbeltdosis for at kompensere for glemte enkeltdoser.

#### Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat bør ikke afbrydes uden lægens råd. Patienter eller deres plejere skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis patienten udvikler gastrointestinale symptomer som f.eks. dyspepsi (se pkt. 4.8).

#### Omskiftning

Behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulant:

Det anbefales at vente 12 timer efter den sidste dosis, før der skiftes fra dabigatranetexilat til et parenteralt antikoagulerende middel (se afsnit 4.5).

Parenterale antikoagulantia til dabigatranetexilat:

Det parenterale antikoagulerende middel skal seponeres, og dabigatranetexilat skal startes 0- 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste dosis af den alternative behandling skulle have været givet, eller på tidspunktet for seponering i tilfælde af kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Behandling med dabigatranetexilat i forhold til vitamin K-antagonister (VKA):

Patienterne bør starte VKA 3 dage før seponering af dabigatranetexilat.

Da dabigatranetexilat kan påvirke den internationale normaliserede ratio (INR), vil INR først bedre afspejle VKA's effekt, når dabigatranetexilat har været stoppet i mindst 2 dage. Indtil da skal INR-værdierne fortolkes med forsigtighed.

VKA til dabigatranetexilat:

VKA'en bør stoppes. Dabigatranetexilat kan gives, så snart INR er  $< 2,0$ .

#### Administration

Dette lægemiddel er til oral brug.

Kapslerne kan tages med eller uden mad. Kapslerne skal synkes hele med et glas vand for at lette transporten til maven.

Patienterne skal instrueres i ikke at åbne kapslen, da det kan øge risikoen for blødning (se afsnit 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Alvorligt nedsat nyrefunktion (CrCL  $< 30$  ml/min) hos voksne patienter
- eGFR  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> hos pædiatriske patienter
- Aktiv klinisk signifikant blødning

- Læsion eller tilstand, hvis det anses for at være en væsentlig risikofaktor for større blødninger. Dette kan omfatte nuværende eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmarskade, nylig hjerne-, rygmarsk- eller øjenkirurgi, nylig intrakraniell blødning, kendte eller mistænkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (enoxaparin, dalteparin osv.), heparinderivater (fondaparinux osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.), undtagen under særlige omstændigheder Disse er skift af antikoagulantibehandling (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).2), når UFH gives i doser, der er nødvendige for at holde et centralt venekateter eller arteriekateter åbent, eller når UFH gives under kateterablation for atrieflimren (se afsnit 4.5).
- Nedsat leverfunktion eller leversygdom, der forventes at have indflydelse på overlevelsen
- Samtidig behandling med følgende stærke P-gp-hæmmere: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron og den faste kombination glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Hjerteclapoteser, der kræver antikoagulerende behandling (se afsnit 5.1).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Hæmoragisk risiko

Dabigatranetexilat bør anvendes med forsigtighed ved tilstande med øget risiko for blødning eller ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen ved at hæmme trombocyttaggregationen. Blødning kan forekomme på ethvert sted under behandlingen. Et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk bør føre til, at man søger efter et blødningssted.

Til voksne patienter i situationer med livstruende eller ukontrolleret blødning, hvor hurtig reversering af den antikoagulerende effekt af dabigatran er påkrævet, er det specifikke reverseringsmiddel idarucizumab tilgængeligt Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran. For voksne patienter er frisk fuldblod eller frisk frosset plasma, koagulationsfaktorkoncentration (aktiveret eller ikke-aktiveret), rekombinant faktor VIIa eller trombocyt koncentrat andre mulige løsninger (se også pkt. 4.9).

I kliniske studier var dabigatranetexilat forbundet med en højere frekvens af større gastrointestinale blødninger (GI). En øget risiko blev set hos ældre ( $\geq 75$  år) for dosisregimet 150 mg to gange dagligt. Yderligere risikofaktorer (se også tabel 5) omfatter samtidig medicinering med trombocyttagregationshæmmere som clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), samt tilstedeværelse af esophagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks.

##### *Risikofaktorer*

Tabel 5 opsummerer faktorer, som kan øge risikoen for blødning.

**Tabel 5: Faktorer, der kan øge risikoen for blødning.**

	<b>Risikofaktor</b>
Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder $\geq 75$ år

Faktorer, der øger plasmaniveauet af dabigatran	<u>Major:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderat nedsat nyrefunktion hos voksne patienter (30- 50 mL/min CrCL)</li> <li>• Stærke P-gp-hæmmere (se afsnit 4.3 og 4.5)</li> <li>• Mild til moderat samtidig brug af P-gp-hæmmere (f.eks. amiodaron, verapamil, kinidin og ticagrelor; se afsnit 4.5)</li> </ul> <u>Mindre:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lav kropsvægt (&lt; 50 kg) hos voksne patienter</li> </ul>
Farmakodynamiske interaktioner (se afsnit 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA og andre blodpladeaggregationshæmmere såsom clopidogrel</li> <li>• NSAID'er</li> <li>• SSRI'er eller SNRI'er</li> <li>• Andre lægemidler, der kan forringe hæmostasen</li> </ul>
Sygdomme/procedurer med særlige blødende risici	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser</li> <li>• Trombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekter</li> <li>• Nylig biopsi, større traume</li> <li>• Bakteriel endokarditis</li> <li>• Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks</li> </ul>

Der er begrænsede data til rådighed for voksne patienter < 50 kg (se pkt. 5.2).

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

#### *Forholdsregler og håndtering af den hæmoragiske risiko*

For behandling af blødningskomplikationer, se også afsnit 4.9.

#### *Vurdering af fordele og risici*

Tilstedeværelsen af læsioner, tilstande, procedurer og/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID'er, trombocythæmmere, SSRI'er og SNRI'er, se pkt. 4.5), som signifikant øger risikoen for større blødninger, kræver en omhyggelig vurdering af forholdet mellem fordele og risici. Dabigatranetexilat bør kun gives, hvis fordelene opvejer blødningsrisikoen.

Der foreligger begrænsede kliniske data for pædiatriske patienter med risikofaktorer, herunder patienter med aktiv meningitis, encephalitis og intrakraniell absces (se pkt. 5.1). Hos disse patienter bør dabigatranetexilat kun gives, hvis den forventede fordel opvejer blødningsrisikoen.

#### *Tæt klinisk overvågning*

Tæt observation for tegn på blødning eller anæmi anbefales i hele behandlingsperioden, især hvis risikofaktorer kombineres (se tabel 5 ovenfor). Der skal udvises særlig forsigtighed, når dabigatranetexilat administreres sammen med verapamil, amiodaron, kinidin eller clarithromycin (P-gp-hæmmere) og især ved forekomst af blødning, især hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5).

Tæt observation for tegn på blødning anbefales hos patienter, der samtidig behandles med NSAID'er (se pkt. 4.5).

#### *Seponering af dabigatranetexilat*

Patienter, der udvikler akut nyresvigt, skal ophøre med at tage dabigatranetexilat (se også pkt. 4.3).

Hvis der opstår alvorlige blødninger, skal behandlingen afbrydes, blødningskilden undersøges, og brug af det specifikke reverseringsmiddel (idarucizumab) kan overvejes hos voksne patienter. Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

### *Brug af protonpumpehæmmere*

Indgivelse af en protonpumpehæmmer (PPI) kan overvejes for at forebygge gastrointestinale blødninger. I tilfælde af pædiatriske patienter skal de lokale<sup>39</sup> esylate<sup>39</sup> anbefalinger for protonpumpehæmmere følges.

### *Koagulationsparametre i laboratoriet*

Selvom dette lægemiddel generelt ikke kræver rutinemæssig overvågning af antikoagulantia, kan måling af dabigatranrelateret antikoagulation være nyttig til at opdage for høj eksponering for dabigatran ved tilstedeværelse af yderligere risikofaktorer.

Diluted thrombin time (dTT), ecarin clotting time (ECT) og activated partial thromboplastin time (aPTT) kan give nyttig information, men resultaterne skal fortolkes med forsigtighed på grund af variabilitet mellem testene (se afsnit 5.1). INR-testen (International Normalised Ratio) er upålidelig hos patienter på dabigatranetexilat, og der er rapporteret om falsk positive INR-forhøjelser. Derfor bør INR-tests ikke udføres.

Tabel 6 viser tærskelværdier for koagulationstest ved lavpunktet for voksne patienter, som kan være forbundet med en øget risiko for blødning. De tilsvarende tærskelværdier for pædiatriske patienter kendes ikke (se pkt. 5.1).

**Tabel 6: Tærskelværdier for koagulationstest ved lavpunktet for voksne patienter, som kan være forbundet med en øget risiko for blødning.**

Test (laveste værdi)	Indikation	
	Primær forebyggelse af VTE i ortopedisk kirurgi	SPAF og DVT/PE
dTT [ng/mL]	> 67	> 200
ECT [x-fold øvre grænse for normal].	Ingen data	> 3
aPTT [x-fold øvre grænse for normal].	> 1.3	> 2
INR	Bør ikke udføres	Bør ikke udføres

### Brug af fibrinolytiske lægemidler til behandling af akut iskæmisk slagtilfælde

Brug af fibrinolytiske lægemidler til behandling af akut iskæmisk slagtilfælde kan overvejes, hvis patienten har en dTT, ECT eller aPTT, der ikke overstiger den øvre grænse for normal (ULN) i henhold til det lokale referenceområde.

### Kirurgi og indgreb

Patienter på dabigatranetexilat, der gennemgår kirurgi eller invasive procedurer, har øget risiko for blødning. Derfor kan kirurgiske indgreb kræve midlertidig seponering af dabigatranetexilat.

Patienterne kan fortsætte med dabigatranetexilat, mens de får kardioovertering. Der er ingen tilgængelige data for behandling med 110 mg dabigatranetexilat to gange dagligt hos patienter, der gennemgår kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.2).

Der bør udvises forsigtighed, når behandlingen midlertidigt afbrydes på grund af indgreb, og antikoagulationsovervågning er påkrævet. Clearance af dabigatran hos patienter med nyreinsufficiens kan tage længere tid (se pkt. 5.2). Dette bør overvejes forud for eventuelle procedurer. I sådanne tilfælde

kan en koagulationstest (se pkt. 4.4 og 5.1) være med til at afgøre, om hæmostasen stadig er nedsat.

#### *Akut kirurgi eller hasteprocedurer*

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Når hurtig reversering af den antikoagulerende effekt er påkrævet, er det specifikke reverseringsmiddel (idarucizumab) til dabigatran tilgængeligt til voksne patienter. Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

Hvis man afbryder behandlingen med dabigatran, udsætter man patienterne for den trombotiske risiko ved deres 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. En operation/indgreb bør om muligt udskydes til mindst 12 timer efter den sidste dosis. Hvis operationen ikke kan udskydes, kan risikoen for blødning øges. Denne risiko for blødning bør afvejes i forhold til, hvor meget indgrebet haster.

#### *Elektiv kirurgi*

Hvis det er muligt, bør dabigatranetexilat seponeres mindst 24 timer før invasive eller kirurgiske procedurer. Hos patienter med højere risiko for blødning eller ved større operationer, hvor fuldstændig hæmostase kan være påkrævet, bør man overveje at stoppe med dabigatranetexilat 2- 4 dage før operationen.

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

**Tabel 7: Regler for seponering før invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter.**

Nyrefunktion (CrCL i ml/min)	Anslået halveringstid (timer)	Dabigatranetexilat bør stoppes før elektiv kirurgi.	
		Høj risiko for blødning eller større operation	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)

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

**Tabel 8: Regler for seponering før invasive eller kirurgiske procedurer hos pædiatriske patienter.**

Nyrefunktion (eGFR i mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	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).

#### *Spinalanæstesi/epiduralanæstesi/lumbalpunktur*

Procedurer som spinalanæstesi kan kræve fuldstændig hæmostatisk funktion.

Risikoen for spinal eller epidural hæmatom kan øges i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktering og ved langvarig brug af epiduralkateter. Efter fjernelse af et kateter skal der være et interval på mindst 2 timer før administration af den første dosis dabigatranetexilat. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinal eller epidural hæmatom.



### *Postoperativ fase*

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

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

### Patienter med høj kirurgisk dødelighedsrisiko og med iboende risikofaktorer for tromboemboliske hændelser

Der er begrænsede effekt- og sikkerhedsdata for dabigatranetexilat til rådighed for disse patienter, og de bør derfor behandles med forsigtighed.

### Operation for hoftebrud

Der er ingen data om brugen af dabigatranetexilat hos patienter, der skal opereres for hoftebrud. Derfor anbefales behandling ikke.

### Nedsat leverfunktion

Patienter med forhøjede leverenzymmer > 2 ULN blev ekskluderet i hovedundersøgelserne. Der foreligger ingen behandlingserfaring for denne subpopulation af patienter, og derfor anbefales brugen af dabigatranetexilat ikke til denne population. Nedsat leverfunktion eller leversygdom, der forventes at have indflydelse på overlevelsen, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

### Interaktion med P-gp-induktorer

Samtidig administration af P-gp-induktorer forventes at resultere i nedsatte plasmakoncentrationer af dabigatran og bør undgås (se pkt. 4.5 og 5.2).

### Patienter med antiphospholipid-syndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAC), herunder dabigatranetexilat, anbefales ikke til patienter med trombose i anamnesen, som er diagnosticeret med antifosfolipidsyndrom. Især for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer), kan behandling med DOACs være forbundet med en øget frekvens af tilbagevendende trombotiske hændelser sammenlignet med vitamin K-antagonistbehandling.

### Myokardieinfarkt (MI)

I fase III-undersøgelsen RE-LY (SPAF, se afsnit 5.1) var den samlede MI-rate på 0,82, 0,81 og 0,8, 0,64 % / år for henholdsvis dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt, dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt og warfarin, en stigning i den relative risiko for dabigatran på 29 % og 27 % sammenlignet med warfarin. Uanset behandling blev den højeste absolutte risiko for MI set i følgende undergrupper med lignende relativ risiko: patienter med tidligere MI, patienter  $\geq$  65 år med enten diabetes eller koronararteriesygdom, patienter med venstre ventrikels uddrivningsfraktion < 40 % og patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Desuden blev der set en højere risiko for MI hos patienter, der samtidig tog ASA plus clopidogrel eller clopidogrel alene.

I de tre aktive kontrollerede DVT/PE fase III-undersøgelser blev der rapporteret en højere forekomst af MI hos patienter, der fik dabigatranetexilat, end hos dem, der fik warfarin: 0,4% vs. 0,2% i de kortvarige RE-COVER og RE-COVER II-undersøgelser; og 0,8% vs. 0,1% i den langvarige RE-MEDY-undersøgelse. Stigningen var statistisk signifikant i dette studie ( $p=0,022$ ).

I RE-SONATE-undersøgelsen, som sammenlignede dabigatranetexilat med placebo, var antallet af MI 0,1 % for patienter, der fik dabigatranetexilat, og 0,2 % for patienter, der fik placebo.

#### Aktive kræftpatienter (DVT/PE, pædiatrisk VTE)

Effekten og sikkerheden er ikke blevet fastslået for DVT/PE-patienter med aktiv cancer. Der er begrænsede data om effekt og sikkerhed for pædiatriske patienter med aktiv cancer.

#### Pædiatrisk population

For nogle meget specifikke pædiatriske patienter, f.eks. patienter med tyndtarmssygdomme, hvor absorptionen kan være påvirket, bør man overveje at bruge et antikoagulerende middel med parenteral indgivelsesvej.

### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

#### Interaktioner mellem transportører

Dabigatranetexilat er et substrat for effluxtransportøren P-gp. Samtidig administration af P-gp-hæmmere (se tabel 9) forventes at resultere i øgede plasmakoncentrationer af dabigatran.

Hvis ikke andet er specifikt beskrevet, er tæt klinisk overvågning (for tegn på blødning eller anæmi) påkrævet, når dabigatran administreres sammen med stærke P-gp-hæmmere. Dosisreduktioner kan være påkrævet i kombination med nogle P-gp-hæmmere (se afsnit 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

**Tabel 9: Interaktioner med transportører.**

<u>P-gp-hæmmere</u>	
<i>Samtidig brug kontraindiceret (se afsnit 4.3)</i>	
Ketoconazol	Ketoconazol øgede de totale $AUC_{0-\infty}$ - og $C_{max}$ -værdier for dabigatran med 2,38 gange og 2,35 gange efter en enkelt oral dosis på 400 mg, og med henholdsvis 2,53 gange og 2,49 gange efter flere orale doseringer af 400 mg ketoconazol én gang dagligt.
Dronedaron	Når dabigatranetexilat og dronedaron blev givet på samme tid, var det totale $AUC_{0-\infty}$ - og $C_{max}$ -værdierne for dabigatran steg med henholdsvis ca. 2,4 gange og 2,3 gange efter flere doser af 400 mg dronedaron bid og med henholdsvis ca. 2,1 gange og 1,9 gange efter en enkelt dosis på 400 mg.
Itraconazol, cyclosporin	Baseret på <i>in vitro</i> -resultater kan man forvente en lignende effekt som med ketoconazol.
Glecaprevir / pibrentasvir	Samtidig brug af dabigatranetexilat med den faste dosis-kombination af P-gp-hæmmere glecaprevir/pibrentasvir har vist sig at øge eksponeringen af dabigatran og kan øge risikoen for blødning.
<i>Samtidig brug anbefales ikke</i>	
Tacrolimus	Tacrolimus har <i>in vitro</i> vist sig at have et lignende niveau af hæmmende effekt på P-gp som den, der ses med itraconazol og ciclosporin. Dabigatranetexilat er ikke blevet klinisk undersøgt sammen med tacrolimus. Der er dog begrænsede kliniske data med et andet P-gp-substrat (everolimus) tyder på, at hæmningen af P-gp med tacrolimus er svagere end den, der observeres med stærke P-gp-hæmmere.
<i>Forsigtighedsregler ved samtidig brug (se afsnit 4.2 og 4.4)</i>	

Verapamil	<p>Når dabigatranetexilat (150 mg) blev administreret samtidig med oral verapamil, blev <math>C_{max}</math> og AUC for dabigatran blev øget, men størrelsen af denne ændring varierer afhængigt af tidspunktet for administrationen og formuleringen af verapamil (se pkt. 4.2 og 4.4).</p> <p>Den største stigning i eksponeringen for dabigatran blev observeret med den første dosis af en verapamil-formulering med øjeblikkelig frigivelse, der blev givet en time før indtagelsen af dabigatranetexilat (stigning i <math>C_{max}</math> med ca. 2,8 gange og AUC med ca. 2,5 gange). Virkningen blev gradvist reduceret ved indgivelse af en formulering med forlænget frigivelse (stigning i <math>C_{max}</math> på ca. 1,9 gange og AUC på ca. 1,7-fold) eller administration af flere doser verapamil (stigning i <math>C_{max}</math> på ca. 1,6-fold og AUC ca. 1,5-fold).</p> <p>Der blev ikke observeret nogen meningsfuld interaktion, når verapamil blev givet 2 timer efter dabigatranetexilat (stigning af <math>C_{max}</math> med ca. 1,1 gange og AUC med ca. 1,2 gange). Dette forklares med, at dabigatran er færdigabsorberet efter 2 timer.</p>
Amiodaron	<p>Når dabigatranetexilat blev administreret sammen med en enkelt oral dosis på 600 mg amiodaron, Omfanget og absorptions hastigheden af amiodaron og dets aktive metabolit DEA var stort set uændret. AUC og <math>C_{max}</math> for dabigatran blev øget med omkring henholdsvis 1,6-fold og 1,5-fold.</p> <p>Der kan være risiko for interaktion i flere uger efter ophør med amiodaron. (se afsnit 4.2 og 4.4).</p>
Quinidin	<p>Quinidin blev givet som en dosis på 200 mg hver 2<sup>nd</sup> time op til en samlet dosis på 1 000 mg. Dabigatranetexilat blev givet to gange dagligt i 3 på hinanden følgende dage, på den 3<sup>rd</sup> dag enten med eller uden quinidin. Dabigatrans <math>AUC\tau_{ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> blev i gennemsnit forøget med henholdsvis 1,53 gange og 1,56 gange ved samtidig brug af kinidin (se pkt. 4.2 og 4.4).</p>
Clarithromycin	<p>Når clarithromycin (500 mg to gange dagligt) blev administreret sammen med dabigatranetexilat hos raske frivillige, forøgelse af AUC med ca. 1,19 gange og <math>C_{max}</math> med ca. 1,15 gange blev observeret.</p>
Ticagrelor	<p>Når en enkeltdosis på 75 mg dabigatranetexilat blev administreret samtidig med samtidig med en loading-dosis på 180 mg ticagrelor, blev AUC og <math>C_{max}</math> for dabigatran øget med henholdsvis 1,73 gange og 1,95 gange. Efter flere doser af ticagrelor 90 mg b.i.d. er stigningen i dabigatraneksponeringen 1,56 gange og 1,46 gange for henholdsvis <math>C_{max}</math> og AUC.</p> <p>Samtidig administration af en opstartsdosis på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatranetexilat (i steady state) øgede dabigatran <math>AUC\tau_{ss}</math> og <math>C_{max}</math>, med 1,49 gange og 1,65 gange sammenlignet med dabigatranetexilat, der blev givet alene. Når en loadingdosis på 180 mg ticagrelor blev givet 2 timer efter 110 mg dabigatranetexilat (i steady state), blev stigningen i dabigatran <math>AUC\tau_{ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> reduceret til henholdsvis 1,27 gange og 1,23 gange sammenlignet med dabigatranetexilat givet alene. Denne forskudte indtagelse er den anbefalede administration ved opstart af ticagrelor med en loading-dosis.</p> <p>Samtidig administration af 90 mg ticagrelor b.i.d. (vedligeholdelsesdosis) med 110 mg dabigatranetexilat øgede den justerede <math>AUC\tau_{ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> for dabigatran. 1,26 gange og 1,29 gange sammenlignet med dabigatranetexilat, der blev givet alene.</p>
Posaconazol	<p>Posaconazol hæmmer også P-gp til en vis grad, men er ikke blevet klinisk undersøgt. Der skal udvises forsigtighed, når dabigatranetexilat administreres sammen med posaconazol.</p>
<b>P-gp-induktorer</b>	

<i>Samtidig brug bør undgås.</i>	
f.eks. rifampicin, Perikon (Hypericum perforatum), carbamazepin eller phenytoin	Samtidig administration forventes at resultere i et fald i dabigatran koncentrationer.  Prædosering af sondeinduceren rifampicin i en dosis på 600 mg én gang dagligt i 7 dage reducerede den totale dabigatran-peak og den totale eksponering med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den inducerende effekt blev mindsket, hvilket resulterede i en dabigatraneksponering tæt på referencen på dag 7 efter ophør af rifampicinbehandling. biotilgængeligheden efter yderligere 7 dage.
<u>Proteasehæmmere såsom ritonavir</u>	
<i>Samtidig brug anbefales ikke</i>	
f.eks. ritonavir og dens kombinationer med andre Proteasehæmmere	Disse påvirker P-gp (enten som hæmmere eller som inducere). De er ikke blevet undersøgt og anbefales derfor ikke til samtidig behandling med dabigatranetexilat.
<u>P-gp-substrat</u>	
Digoxin	I et studie med 24 raske forsøgspersoner, hvor dabigatranetexilat blev administreret sammen med digoxin, blev der ikke observeret ændringer i digoxin eller klinisk relevante ændringer i eksponeringen for dabigatran.

#### Antikoagulantia og lægemidler mod trombocyttaggregation

Der er ingen eller kun begrænset erfaring med følgende behandlinger, som kan øge risikoen for blødning, når de anvendes sammen med dabigatranetexilat: antikoagulantia såsom ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (LMWH) og heparinderivater (fondaparinux, desirudin), trombolytiske lægemidler og vitamin K-antagonister, rivaroxaban eller andre orale antikoagulantia (se afsnit 4.3) og trombocyttagregationshæmmende lægemidler såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, ticlopin, prasugrel, ticagrelor, dextran og sulfinpyrin.3), og lægemidler mod trombocyttaggregation såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor, dextran og sulfinpyrazon (se pkt. 4.4).

Fra data indsamlet i fase III-undersøgelsen RE-LY (se pkt. 5.1) blev det observeret, at samtidig brug af andre orale eller parenterale antikoagulantia øger frekvensen af større blødninger med både dabigatranetexilat og warfarin med ca. 2,5 gange, hovedsageligt relateret til situationer, hvor der skiftes fra et antikoagulantia til et andet (se pkt. 4.3). Desuden fordoblede samtidig brug af trombocytthæmmere, ASA eller clopidogrel omtrent frekvensen af større blødninger med både dabigatranetexilat og warfarin (se pkt. 4.4).

UFH kan administreres i doser, der er nødvendige for at holde et centralt venekateter eller arteriekateter åbent eller under kateterablation for atrieflimren (se afsnit 4.3).

**Tabel 10: Interaktioner med antikoagulantia og lægemidler mod trombocyttaggregation.**

NSAID'er	NSAID'er givet til kortvarig analgesi har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når de gives sammen med dabigatranetexilat. Ved kronisk brug i RE-LY-undersøgelsen øgede NSAID risikoen for blødning med ca. 50 % for både dabigatranetexilat og warfarin.
----------	--

Clopidogrel	Hos unge, raske, frivillige mænd blev samtidig administration af dabigatran etexilat og clopidogrel resulterede ikke i yderligere forlængelse af kapillærblødningstiden sammenlignet med clopidogrel som monoterapi. Desuden forblev dabigatrans $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ og koagulationsmålene for dabigatrans effekt eller hæmningen af trombocyttaggregationen som mål for clopidogrels effekt stort set uændrede, når man sammenlignede kombinationsbehandlingen med de respektive mono-behandlinger. Med en loading-dosis på 300 mg eller 600 mg clopidogrel, dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ blev øget med ca. 30-40 % (se afsnit 4.4).
ASA	Samtidig administration af ASA og 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt kan øge risiko for blødning fra 12 % til 18 % og 24 % med henholdsvis 81 mg og 325 mg ASA (se afsnit 4.4).
LMWH	Samtidig brug af LMWH'er, såsom enoxaparin og dabigatranetexilat, er ikke blevet specifikt undersøgt. Efter at have skiftet fra 3-dages behandling med en gang dagligt 40 mg enoxaparin s.c., 24 timer efter den sidste dosis enoxaparin var eksponeringen for dabigatran lidt lavere end efter administration af dabigatranetexilat. (enkeldosis på 220 mg) alene. En højere anti-Fxa/FIIa-aktivitet blev observeret efter administration af dabigatranetexilat med enoxaparin-forbehandling sammenlignet med den efter behandling med dabigatranetexilat alene. Dette anses for at skyldes den overførte effekt af enoxaparinbehandling og anses for ikke at være klinisk relevant. Andre dabigatranrelaterede antikoagulationstests blev ikke 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'er,	SSRI og SNRI øgede risikoen for blødning i RE-LY i alle behandlingsgrupper,
<u>Stoffer, der påvirker gastrisk pH</u>	
Pantoprazol	Når dabigatranetexilat blev administreret sammen med pantoprazol, blev der observeret et fald i AUC for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehæmmere (PPI) blev administreret sammen med dabigatranetexilat i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling så ikke ud til at reducere effekten af dabigatranetexilat.
Ranitidin	Ranitidinadministration sammen med dabigatranetexilat havde ingen klinisk relevant effekt på omfanget af absorptionen af dabigatran.

#### Interaktioner forbundet med dabigatranetexilat og dabigatrans metaboliske profil

Dabigatranetexilat og dabigatran metaboliseres ikke af cytokrom P450-systemet og har ingen *in vitro*-effekter på humane cytokrom P450-enzymet. Derfor forventes der ikke relaterede lægemiddelinteraktioner med dabigatran.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun blevet udført på voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fødedygtige alder

Kvinder i den fødedygtige alder bør undgå graviditet under behandling med dabigatranetexilat .

### Graviditet

Der er begrænset mængde data fra brugen af dabigatranetexilat hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Dabigatranetexilat bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

### Amning

Der er ingen kliniske data om effekten af dabigatran på spædbørn under amning. Amning bør afbrydes under behandling med dabigatranetexilat.

### Fertilitet

Ingen tilgængelige data for mennesker.

I dyreforsøg blev der observeret en effekt på hunlig fertilitet i form af et fald i implantationer og en stigning i præimplantationstab ved 70 mg/kg (svarende til et 5 gange højere plasmaeksponeringsniveau sammenlignet med patienter). Der blev ikke observeret andre effekter på kvindelig fertilitet. Der var ingen indflydelse på mandlig fertilitet. Ved doser, der var toksiske for mødrene (svarende til et 5-10 gange højere plasmaeksponeringsniveau i forhold til patienter), blev der observeret et fald i fostrets kropsvægt og embryoføtale levedygtighed sammen med en stigning i fostervariationer hos rotter og kaniner. I det præ- og postnatale studie blev der observeret en stigning i fosterdødeligheden ved doser, der var toksiske for moderdyrene (en dosis svarende til et plasmaeksponeringsniveau, der var 4 gange højere end det, der blev 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**

### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Dabigatranetexilat er blevet evalueret i kliniske studier med i alt ca. 64.000 patienter; Heraf blev ca. 35.000 patienter behandlet med dabigatranetexilat.

I alt oplevede ca. 9 % af patienterne behandlet for elektiv hofte- eller knæoperation (kortvarig behandling i op til 42 dage), 22 % af patienterne med atrieflimren behandlet for forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli (langvarig behandling i op til 3 år), 14 % af patienterne behandlet for DVT/PE og 15 % af patienterne behandlet for forebyggelse af DVT/PE bivirkninger.

De hyppigst rapporterede hændelser er blødninger, der forekommer hos ca. 14 % af patienter, der behandles kortvarigt for elektiv hofte- eller knæalloplastik, 16,6 % hos patienter med atrieflimren, der behandles langvarigt for forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli, og hos 14,4 % af voksne patienter, der behandles for DVT/PE. Desuden opstod der blødninger hos 19,4 % af patienterne i RE- MEDY-undersøgelsen af DVT/PE-forebyggelse (voksne patienter) og hos 10,5 % af patienterne i RE-SONATE-undersøgelsen af DVT/PE-forebyggelse (voksne patienter).

Da patientpopulationerne, der behandles i de tre indikationer, ikke er sammenlignelige, og blødningshændelserne er fordelt over flere systemorganklasser (SOC), er en sammenfattende beskrivelse af større og eventuelle blødninger opdelt efter indikation og angivet i tabel 13- 17 nedenfor.

Selvom hyppigheden er lav i kliniske studier, kan der forekomme større eller alvorlige blødninger, og uanset

hvor de opstår, kan de føre til invaliderende, livstruende eller endda dødelige udfald.

### Tabuleret liste over bivirkninger

Tabel 12 viser de bivirkninger, der er identificeret fra undersøgelser og postmarketingdata i indikationerne primær VTE-forebyggelse efter hofte- eller knæalloplastik, forebyggelse af tromboembolisk slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren, DVT/PE-behandling og DVT/PE-forebyggelse. De er rangeret under overskrifterne System Organ Class (SOC) og hyppighed ved hjælp af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ , ualmindelig  $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ , sjælden  $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ , meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

**Tabel 12: Bivirkninger.**

SOC / Foretrukket term.	Frekvens		
	Primær VTE forebyggelse efter hofte- eller knæproteseoperation	Slagtilfælde og systemisk forebyggelse af emboli hos patienter med atrieflimren	DVT/PE behandling og forebyggelse af DVT/PE
Blod- og lymfesystemet			
Anæmi	Ualmindelig	Fælles	Ualmindelig
Hæmoglobinet er faldet	Fælles	Ualmindelig	Ikke kendt
Trombocytopeni	Sjælden	Ualmindelig	Sjælden
Hæmatokrit faldt	Ualmindelig	Sjælden	Ikke kendt
Neutropeni	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Agranulocytose	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Imunsystemet			
Overfølsomhed over for lægemidler	Ualmindelig	Ualmindelig	Ualmindelig
Udslæt	Sjælden	Ualmindelig	Ualmindelig
Pruritus	Sjælden	Ualmindelig	Ualmindelig
Anafylaktisk reaktion	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Angioødem	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Urticaria	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Bronkospasme	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Nervesystemet			
Intrakraniell blødning	Sjælden	Ualmindelig	Sjælden
Vaskulære sygdomme			
Hæmatom	Ualmindelig	Ualmindelig	Ualmindelig
Blødning	Sjælden	Ualmindelig	Ualmindelig
Blødning fra såret	Ualmindelig	-	
Luftveje, thorax og mediastinum			
Epistaxis	Ualmindelig	Fælles	Fælles
Hæmoptyse	Sjælden	Ualmindelig	Ualmindelig
Mave-tarm-kanalen			
Mave-tarmkanalen blødning	Ualmindelig	Fælles	Fælles
Mavesmerter	Sjælden	Fælles	Ualmindelig
Diarré	Ualmindelig	Fælles	Ualmindelig

Dyspepsi	Sjælden	Fælles	Fælles
Kvalme	Ualmindelig	Fælles	Ualmindelig
Rektal blødning	Ualmindelig	Ualmindelig	Fælles
Hæmorrhoidblødning	Ualmindelig	Ualmindelig	Ualmindelig
Sår i mave-tarmkanalen, herunder spiserørssår	Sjælden	Ualmindelig	Ualmindelig
Gastroøsofagitis	Sjælden	Ualmindelig	Ualmindelig
Gastroøsofageal reflux sygdom	Sjælden	Ualmindelig	Ualmindelig
Opkastning	Ualmindelig	Ualmindelig	Ualmindelig
Dysfagi	Sjælden	Ualmindelig	Sjælden
Lever og galdeveje			
Unormal leverfunktion/ Leverfunktionstest unormal	Fælles	Ualmindelig	Ualmindelig
Alanin-aminotransferase øget	Ualmindelig	Ualmindelig	Uncrommon
Aspartataminotransferase øget	Ualmindelig	Ualmindelig	Ualmindelig
Forhøjet leverenzym	Ualmindelig	Sjælden	Ualmindelig
Hyperbilirubinæmi	Ualmindelig	Sjælden	Ikke kendt
Hud og subkutane væv			
Blødning i huden	Ualmindelig	Fælles	Fælles
Alopecia	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Hæmartrose	Ualmindelig	Sjælden	Ualmindelig
Nyrer og urinveje			
Genitourologisk blødning, herunder hæmaturi	Ualmindelig	Fælles	Fælles
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Blødning på injektionsstedet	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Blødning på kateterstedet	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Blodigt udflåd	Sjælden	-	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
Traumatisk blødning	Ualmindelig	Sjælden	Ualmindelig
Blødning på indstiksstedet	Sjælden	Sjælden	Sjælden
Postoperativt hæmatom	Ualmindelig	-	-
Efter proceduren Blødning	Ualmindelig	-	
Postoperativ anæmi	Sjælden	-	-
Udskrivning efter proceduren	Ualmindelig	-	-
Sårsekretion	Ualmindelig	-	-
Kirurgiske og medicinske procedure			
Sårdrænage	Sjælden	-	-
Postoperativ drænage	Sjælden	-	.



## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Blødningsreaktioner

På grund af den farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af dabigatranetexilat være forbundet med en øget risiko for okkult eller åbenlys blødning fra ethvert væv eller organ. Tegn, symptomer og sværhedsgrad (herunder dødelig udgang) vil variere afhængigt af blødningens og/eller anæmiens placering og grad eller omfang. I de kliniske studier blev blødninger fra slimhinder (f.eks. gastrointestinale, genitourinære) set hyppigere under langtidsbehandling med dabigatranetexilat sammenlignet med VKA-behandling. Ud over tilstrækkelig klinisk overvågning er laboratorietestning af hæmoglobin/hæmatokrit derfor af værdi for at opdage okkulte blødninger. Risikoen for blødninger kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. patienter med moderat nedsat nyrefunktion og/eller samtidig behandling, der påvirker hæmostasen eller stærke P-gp-hæmmere (se pkt. 4.4 Blødningsrisiko). Hæmoragiske komplikationer kan vise sig som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt chok.

Kendte blødningskomplikationer såsom kompartmentsyndrom og akut nyresvigt på grund af hypoperfusion og antikoagulant-relateret nefropati hos patienter med prædisponerende risikofaktorer er blevet rapporteret for dabigatranetexilat. Derfor skal muligheden for blødning tages i betragtning ved evaluering af tilstanden hos enhver antikoaguleret patient. Til voksne patienter er der et specifikt reverseringsmiddel for dabigatran, idarucizumab, til rådighed i tilfælde af ukontrollabel blødning (se pkt. 4.9).

### Primær forebyggelse af VTE inden for ortopædkirurgi

Tabel 13 viser antallet (%) af patienter, der oplevede bivirkningen blødning i behandlingsperioden i forebyggelsen af VTE i de to pivotale kliniske studier, alt efter dosis.

**Tabel 13: Antal (%) patienter, der oplevede bivirkningen blødning.**

	<b>Dabigatran etexilate 150 mg én gang dagligt N (%)</b>	<b>Dabigatran etexilate 220 mg én gang dagligt N (%)</b>	<b>Enoxaparin N (%)</b>
Behandlet	1 866 (100.0)	1 825 (100.0)	1 848 (100.0)
Større blødninger	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Enhver blødning	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

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

Tabel 14 viser blødningshændelser fordelt på større og alle blødninger i det pivotale studie, der tester forebyggelse af tromboembolisk slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

**Tabel 14: Blødningshændelser i et studie, der testede forebyggelse af tromboembolisk slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.**

	<b>Dabigatran etexilate 110 mg to gange dagligt</b>	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>
Forsøgspersoner randomiseret	6 015	6 076	6 022
Større blødninger	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Intrakraniell blødning	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
GI-blødning	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Dødelig blødning	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Mindre blødninger	1 566 (13.16 %)	1 787 (14.85 %)	1 931 (16.37 %)
Enhver blødning	1 759 (14.78 %)	1 997 (16.60 %)	2 169 (18.39 %)

Forsøgspersoner randomiseret til dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt eller 150 mg to gange dagligt havde en signifikant lavere risiko for livstruende blødninger og intrakranielle blødninger sammenlignet med warfarin [ $p < 0,05$ ]. Begge dosisstyrker af dabigatranetexilat havde også en statistisk signifikant lavere total blødningsrate. Forsøgspersoner randomiseret til 110 mg dabigatranetexilat to gange dagligt havde en signifikant lavere risiko for større blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 0,81 [ $p=0,0027$ ]). Forsøgspersoner randomiseret til 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt havde en signifikant højere risiko for større gastrointestinale blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 1,48 [ $p=0,0005$ ]). Denne effekt blev primært set hos patienter  $\geq 75$  år. Den kliniske fordel ved dabigatran med hensyn til forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli og nedsat risiko for ICH sammenlignet med warfarin bevares på tværs af individuelle undergrupper, f.eks. nedsat nyrefunktion, alder, samtidig brug af lægemidler som f.eks. antiblodplademidler eller P-gp-hæmmere. Mens visse patientundergrupper har en øget risiko for større blødninger, når de behandles med et antikoagulerende middel, skyldes den overskydende blødningsrisiko for dabigatran gastrointestinale blødninger, som typisk ses inden for de første 3- 6 måneder efter påbegyndelse af behandling med dabigatranetexilat.

*Behandling af DVT og lungeemboli og forebyggelse af tilbagevendende DVT og lungeemboli hos voksne (DVT/PE-behandling)*

Tabel 15 viser blødningshændelser i de poolede pivotale studier RE-COVER og RE-COVER II, der testede behandlingen af DVT og PE. I de poolede studier var de primære sikkerhedsmål for større blødninger, større eller klinisk relevante blødninger og enhver blødning signifikant lavere end warfarin ved et nominelt alfa-niveau på 5 %.

**Tabel 15: Blødningshændelser i studierne RE-COVER og RE-COVER II, der testede behandlingen af DVT og PE.**

	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange Dagligt</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Hazard ratio vs. warfarin (95% konfidensinterval)</b>
Patienter inkluderet i sikkerhed	2 456	2 462	
Større blødningshændelser	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)
Større gastrointestinal	10 (0.4 %)	12 (0.5 %)	0.83 (0.36, 1.93)
Livstruende Bløder	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)	0.66 (0.19, 2.36)
Større blødninger hændelser/klinisk relevante blødninger	109 (4.4 %)	189 (7.7 %)	0.56 (0.45, 0.71)
Enhver blødning	354 (14.4 %)	503 (20.4 %)	0.67 (0.59, 0.77)
Enhver gastrointestinal	70 (2.9 %)	55 (2.2 %)	1.27 (0.90, 1.82)

Blødningshændelser for begge behandlinger tælles fra det første indtag af dabigatranetexilat eller warfarin, efter at den parenterale behandling er blevet afbrudt (kun oral behandlingsperiode). Dette inkluderer alle blødningshændelser, som opstod under behandling med dabigatranetexilat. Alle blødningshændelser, der opstod under warfarinbehandling, er inkluderet, bortset fra dem, der opstod i overlappingsperioden mellem warfarin- og parenteralbehandling.

Tabel 16 viser blødningshændelser i det pivotale studie RE-MEDY, der testede forebyggelse af DVT og PE. Nogle blødningshændelser (MBE'er/CRBE'er; enhver blødning) var signifikant lavere ved et nominelt alfa-niveau på 5% hos patienter, der fik dabigatranetexilat, sammenlignet med dem, der fik warfarin.

**Tabel 16: Blødningshændelser i RE-MEDY-forsøget med forebyggelse af DVT og PE.**

	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Hazard ratio vs. warfarin (95% konfidensinterval)</b>
Behandlede patienter	1 430	1 426	
Større blødninger	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Intrakraniel blødning	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	Kan ikke beregnes*
Større gastrointestinal	4 (0.3%)	8 (0.5%)	Kan ikke beregnes*
Livstruende Bløder	1 (0.1 %)	3 (0.2 %))	Kan ikke beregnes*
Større blødning /klinisk relevante blødninger	80 (5.6 %)	145 (10.2 %)	0.55 ( 0.41, 0.72)
Enhver blødning	278 (19.4 %)	373 (26.2 %)	0.71 (0.61, 0.83)
Eventuelle	45 (3.1%)	32 (2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)

\*HR kan ikke estimeres, da der ikke er nogen hændelse i nogen af kohorterne/behandlingerne

Tabel 17 viser blødningshændelser i det pivotale studie RE-SONATE, der testede forebyggelse af DVT og PE. Frekvensen af kombinationen af MBE'er/CRBE'er og frekvensen af enhver blødning var signifikant lavere ved et nominelt alfa-niveau på 5 % hos patienter, der fik placebo, sammenlignet med dem, der fik dabigatranetexilat.

**Tabel 17: Blødningshændelser i RE-SONATE-forsøget med forebyggelse af DVT og PE.**

	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Placebo</b>	<b>Hazard ratio vs. placebo (95% konfidensinterval)</b>
Behandlede patienter	684	659	
Større blødningshændelser	2 (0.3 %)	0	Ikke beregnelig*
Intrakraniel blødning	0	0	Ikke beregnelig*
Større gastrointestinal blødning	2 (0.3%)	0	Ikke beregnelig*
Livstruende bløder	0	0	Ikke beregnelig*
Større blødninger begivenhed/klinisk relevante blødninger	36 (5.3 %)	13 (2.0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Enhver blødning	72 (10.5 %)	40 (6.1 %)	1.77 (1.20, 2.61)
Eventuelle	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)

\*HR kan ikke estimeres, da der ikke er nogen hændelse i nogen af behandlingerne

#### Agranulocytose og neutropeni

Agranulocytose og neutropeni er blevet rapporteret meget sjældent ved brug af dabigatranetexilat efter godkendelsen. Da bivirkningerne er rapporteret i forbindelse med overvågning efter markedsføring fra en population af usikker størrelse, er det ikke muligt at bestemme deres hyppighed pålideligt. Rapporteringsraten blev estimeret til 7 hændelser pr. 1 million patientår for agranulocytose og 5 hændelser pr. 1 million patientår for neutropeni.

#### Pædiatrisk befolkning

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

Generelt forventes sikkerhedsprofilen hos børn at være den samme som hos voksne.

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

*Tabuleret liste over bivirkninger*

Tablet 18 viser de identificerede bivirkninger fra studierne i behandlingen af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter. De er rangeret under overskrifterne System Organ

Klasse (SOC) og hyppighed med følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ualmindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

**Tablet 18: Bivirkninger.**

	Frekvens
SOC / Foretrukket term.	Behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter
Blod- og lymfesystemet	
Anæmi	Fælles
Hæmoglobinet er faldet	Ualmindelig
Trombocytopeni	Fælles
Hæmatokrit faldt	Ualmindelig
Neutropeni	Ualmindelig
Agranulocytose	Ikke kendt
Immunsystemet	
Overfølsomhed over for lægemidler	Ualmindelig
Udslæt	Fælles
Pruritus	Ualmindelig
Anafylaktisk reaction	Ikke kendt
Angioødem	Ikke kendt
Urticaria	Fælles
Bronkospasme	Ikke kendt
Nervesystemet	
Intrakraniel blødning	Ualmindelig
Vaskulære sygdomme	
Hæmatom	Fælles
Blødning	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	
Epistaxis	Fælles
Hæmoptyse	Ualmindelig
Mave-tarm-kanalen	
Gastrointestinal blødning	Ualmindelig
Mavesmerter	Ualmindelig
Diarré	Fælles
Dyspepsi	Fælles
Kvalme	Fælles
Rektal blødning	Ualmindelig
Hæmorideblødning	Ikke kendt
Sår i mave-tarmkanalen, herunder Mavesår i spiserøret	Ikke kendt
Gastroøsofagitis	Ualmindelig
Gastroøsofageal reflukssygdom	Fælles

Opkastning	Fælles
Dysfagi	Ualmindelig
Lever og galdeveje	
Unormal leverfunktion/ Lever funktion Test unormal	Ikke kendt
Forhøjet alaninaminotransferase	Ualmindelig
Aspartataminotransferase øget	Ualmindelig
Forhøjet leverenzymer	Fælles
Hyperbilirubinæmi	Ualmindelig
Hud og subkutane væv	
Blødning i huden	Ualmindelig
Alopecia	Fælles
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Hæmartrrose	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	
Genitourologisk blødning, herunder hæmaturi	Ualmindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Blødning på injektionsstedet	Ikke kendt
Blødning på kateterstedet	Ikke kendt
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Traumatisk blødning	Ualmindelig
Blødning på indstiksstedet	Ikke kendt

### Blødningsreaktioner

I de to fase III-undersøgelser med indikationen behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter havde i alt 7 patienter (2,1%) en større blødningshændelse, 5 patienter (1,5%) en klinisk relevant ikke-større blødningshændelse og 75 patienter (22,9%) en mindre blødningshændelse. Hyppigheden af blødningshændelser var generelt højere i 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%). Større eller alvorlige blødninger, uanset lokalisation, kan føre til invaliderende, livstruende eller endda dødelige udfald.

### 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**

Dabigatranetexilat-doser ud over de anbefalede udsætter patienten for øget risiko for blødning.

I tilfælde af mistanke om overdosering kan koagulationstest hjælpe med at bestemme en blødningsrisiko (se afsnit

4.4 og 5.1). En kalibreret kvantitativ dTT-test eller gentagne dTT-målinger gør det muligt at forudsige, hvornår bestemte dabigatran-niveauer vil blive nået (se afsnit 5.1), også hvis der er iværksat yderligere foranstaltninger, f.eks. dialyse.

Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af behandlingen med dabigatranetexilat. Da dabigatran overvejende udskilles via nyrene, skal der opretholdes tilstrækkelig diurese. Da proteinbindingen er lav, kan dabigatran dialyseres; der er begrænset klinisk erfaring til at demonstrere anvendeligheden af denne fremgangsmåde i kliniske studier (se afsnit 5.2).

### Håndtering af blødningskomplikationer

I tilfælde af hæmoragiske komplikationer skal behandlingen med dabigatranetexilat afbrydes, og kilden

til blødningen skal undersøges. Afhængig af den kliniske situation bør der iværksættes passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og udskiftning af blodvolumen, efter den ordinerendes skøn. Til voksne patienter i situationer, hvor hurtig reversering af den antikoagulerende effekt af dabigatran er påkrævet, er det specifikke reverseringsmiddel (idarucizumab), der antagoniserer den farmakodynamiske effekt af dabigatran, tilgængeligt. Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.4).

Koagulationsfaktorkoncentrater (aktiverede eller ikke-aktiverede) eller rekombinant faktor VIIa kan tages i betragtning. Der er nogle eksperimentelle beviser, der understøtter disse lægemidlers rolle i at vende den antikoagulerende virkning af dabigatran, men data om deres anvendelighed i kliniske omgivelser og også om den mulige risiko for rebound tromboemboli er meget begrænset. Koagulationstests kan blive upålidelige efter administration af foreslåede koagulationsfaktorkoncentrater. Der bør udvises forsigtighed ved fortolkning af disse tests. Det bør også overvejes at give trombocyt koncentrater i tilfælde, hvor der er trombocytopeni, eller hvor der er anvendt langtidsvirkende trombocyt hæmmende lægemidler. Al symptomatisk behandling bør gives efter lægens skøn.

Afhængigt af den lokale tilgængelighed bør man overveje at konsultere en koagulationseksperter i tilfælde af større blødninger.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler, direkte trombinhæmmere, ATC-kode: B01AE07.

#### Virkningsmekanisme

Dabigatranetexilat er et lille molekylært prodrug, som ikke udviser nogen farmakologisk aktivitet. Efter oral administration absorberes dabigatranetexilat hurtigt og omdannes til dabigatran ved esterase-katalyseret hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel direkte trombinhæmmer og er det vigtigste aktive princip i plasma. Da trombin (serinprotease) muliggør omdannelsen af fibrinogen til fibrin under koagulationskaskaden, forhindrer dets hæmning udviklingen af tromber. Dabigatran hæmmer frit thrombin, fibrinbundet thrombin og thrombininduceret trombocyttaggregation.

#### Farmakodynamisk virkning

*In vivo* og *ex vivo* dyreforsøg har vist antitrombotisk effekt og antikoagulerende aktivitet af dabigatran efter intravenøs indgift og af dabigatranetexilat efter oral indgift i forskellige dyremodeller for trombose.

Der er en klar sammenhæng mellem plasmakoncentrationen af dabigatran og graden af antikoagulerende effekt baseret på fase II-undersøgelser. Dabigatran forlænger trombintiden (TT), ECT og aPTT.

Den kalibrerede kvantitative fortyndede TT-test (dTT) giver et skøn over plasmakoncentrationen af dabigatran, som kan sammenlignes med de forventede plasmakoncentrationer af dabigatran. Når det kalibrerede dTT-assay giver et plasmakoncentrationsresultat af dabigatran på eller under kvantificeringsgrænsen, bør man overveje et yderligere koagulationsassay som TT, ECT eller aPTT.

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

aPTT-testen er bredt tilgængelig og giver en omtrentlig indikation af den antikoagulationsintensitet, der opnås med dabigatran. Men aPTT-testen har begrænset følsomhed og er ikke egnet til præcis kvantificering af den antikoagulerende effekt, især ved høje plasmakoncentrationer af dabigatran. Selvom høje aPTT-værdier skal fortolkes med forsigtighed, indikerer en høj aPTT-værdi, at patienten er antikoaguleret.

Generelt kan det antages, at disse mål for antikoagulant aktivitet kan afspejle dabigatran-niveauer og kan give vejledning til vurdering af blødningsrisiko, dvs. at overskridelse af 90<sup>th</sup> percentilen af dabigatran-dalniveauer eller et koagulationsassay såsom aPTT målt ved dal (for aPTT-tærskler se pkt. 4.4, tabel 6) anses for at være forbundet med en øget risiko for blødning.

#### *Primær forebyggelse af VTE i ortopædkirurgi*

Steady state (efter dag 3) geometrisk gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af dabigatran, målt omkring 2 timer efter administration af 220 mg dabigatranetexilat, var 70,8 ng/mL, med et interval på 35,2- 162 ng/mL (25<sup>th</sup>- 75<sup>th</sup> percentil interval). Den geometriske gennemsnitskoncentration af dabigatran, målt ved slutningen af doseringsintervallet (dvs. 24 timer efter en dosis på 220 mg dabigatran), var i gennemsnit 22,0 ng/mL med et interval på 13,0- 35,7 ng/mL (25<sup>th</sup>- 75<sup>th</sup> percentilinterval).

I en dedikeret undersøgelse udelukkende af patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance, CrCL 30- 50 ml/min) behandlet med dabigatranetexilat 150 mg QD, var den geometriske gennemsnitlige dalkoncentration af dabigatran, målt ved slutningen af doseringsintervallet, i gennemsnit 47,5 ng/mL med et interval på 29,6- 72,2 ng/mL (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentilinterval).

Hos patienter, der behandles med 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt til forebyggelse af VTE efter hofte- eller knæalloplastik,

- 90<sup>th</sup> percentilen for plasmakoncentrationer af dabigatran var 67 ng/ml, målt ved dalpunktet (20- 28 timer efter den foregående dosis) (se pkt. 4.4 og 4.9),
- 90<sup>th</sup> percentilen for aPTT ved lavpunktet (20- 28 timer efter den foregående dosis) var 51 sekunder, hvilket ville være 1,3 gange den øvre grænse for normalen.

ECT blev ikke målt hos patienter, der blev behandlet med 220 mg dabigatranetexilat én gang dagligt for at forebygge VTE efter hofte- eller knæalloplastik.

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

Steady state geometrisk gennemsnitlig dabigatran peak plasmakoncentration, målt omkring 2 timer efter 150 mg dabigatranetexilat administration to gange dagligt, var 175 ng/mL, med et interval på 117- 275 ng/mL (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentil interval). Den geometriske gennemsnitlige dabigatran-dal-koncentration, målt ved dalen om morgenen ved slutningen af doseringsintervallet (dvs. 12 timer efter 150 mg dabigatran-aftendosis), var i gennemsnit 91,0 ng/ml med et interval på 61,0- 143 ng/ml (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentilinterval).

Til patienter med NVAF, der behandles for at forebygge slagtilfælde og systemisk emboli med 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt,

- 90<sup>th</sup> percentilen for plasmakoncentrationer af dabigatran målt ved dalpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis) var ca. 200 ng/ml,
- en ECT ved lavpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis), forhøjet ca. 3 gange øvre grænse for normal refererer til den observerede 90<sup>th</sup> percentil af ECT-forlængelse på 103 sekunder,
- en aPTT-ratio større end 2 gange den øvre grænse for normal (aPTT-forlængelse på ca. 80 sekunder), ved lavpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis) afspejler 90<sup>th</sup> percentilen af observationer.

#### *Behandling af DVT og lungeemboli samt forebyggelse af tilbagevendende DVT og lungeemboli hos voksne (DVT/PE)*

Hos patienter behandlet for DVT og PE med 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt, var den geometriske gennemsnitlige dabigatran-dal-koncentration, målt inden for 10- 16 timer efter dosis, ved slutningen af doseringsintervallet (dvs. 12 timer efter 150 mg dabigatran aften dosis), 59,7 ng/ml, med et interval på 38,6- 94,5 ng/ml (25<sup>th</sup>- 75<sup>th</sup> percentil interval). Til behandling af DVT og PE, med dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt,

- 90<sup>th</sup> percentilen for plasmakoncentrationer af dabigatran målt ved dalpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis) var ca. 146 ng/ml,

- en ECT ved lavpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis), forhøjet ca. 2,3 gange i forhold til baseline, henviser til den observerede 90<sup>th</sup> percentil af ECT-forlængelse på 74 sekunder,
- 90<sup>th</sup> percentilen for aPTT ved lavpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis) var 62 sekunder, hvilket ville være 1,8 gange sammenlignet med baseline.

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter, der behandles med 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt for at forebygge tilbagevendende DVT og PE.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Etnisk oprindelse*

Der blev ikke observeret klinisk relevante etniske forskelle mellem kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske patienter.

#### *Kliniske studier i VTE-profylakse efter større ledprotese kirurgi*

I to store randomiserede, dobbeltblindede, dosisbekræftende undersøgelser med parallelle grupper fik patienter, der gennemgik en større ortopædkirurgisk operation (en knæalloplastik og en hoftalloplastik), 75 mg eller 110 mg dabigatranetexilat inden for 1- 4 timer efter operationen efterfulgt af 150 mg eller 220 mg én gang dagligt derefter, når hæmostasen var sikret, eller enoxaparin 40 mg dagen før operationen og derefter dagligt. I RE-MODEL-undersøgelsen (knæalloplastik) var behandlingen i 6- 10 dage og i RE-NOVATE-undersøgelsen (hoftalloplastik) i 28- 35 dage. I alt blev henholdsvis 2 076 patienter (knæ) og 3 494 (hoft) behandlet.

Sammensætningen af total VTE (herunder lungeemboli, proksimal og distal DVT, uanset om den er symptomatisk eller asymptomatisk ved rutinemæssig venografi) og dødelighed af alle årsager udgjorde det primære endepunkt for begge studier. Sammensætningen af større VTE (herunder lungeemboli og proksimal DVT, uanset om den er symptomatisk eller asymptomatisk påvist ved rutinemæssig venografi) og VTE-relateret dødelighed udgjorde et sekundært endepunkt og anses for at være af bedre klinisk relevans. Resultaterne af begge undersøgelser viste, at den antitrombotiske effekt af 220 mg og 150 mg dabigatranetexilat statistisk set ikke var ringere end effekten af enoxaparin på den samlede VTE og dødeligheden af alle årsager. Punkttestimatet for incidensen af større VTE og VTE-relateret mortalitet for 150 mg-dosen var en smule dårligere end for enoxaparin (tabel 19). Bedre resultater blev set med 220 mg-dosis, hvor punkttestimatet for alvorlig VTE var lidt bedre end enoxaparin (tabel 19).

De kliniske studier er blevet udført i en patientpopulation med en gennemsnitsalder > 65 år.

I de kliniske fase 3-studier var der ingen forskel på effekt- og sikkerhedsdata mellem mænd og kvinder.

I den undersøgte patientpopulation i RE-MODEL og RE-NOVATE (5.539 behandlede patienter) led 51 % af samtidig hypertension, 9 % af samtidig diabetes, 9 % af samtidig koronararteriesygdom, og 20 % havde en historie med venøs insufficiens. Ingen af disse sygdomme havde indflydelse på effekten af dabigatran på VTE-forebyggelse eller blødningsrater.

Data for VTE og VTE-relateret dødelighed var homogene i forhold til det primære effektmål og er vist i tabel 19.

Data for den samlede VTE og dødelighed af alle årsager er vist i tabel 20. Data for

vurderede endepunkter for større blødninger er vist i tabel 21 nedenfor.

**Tabel 19: Analyse af større VTE og VTE-relateret dødelighed i behandlingsperioden i RE-MODEL- og RE-NOVATE-studierne i ortopædkirurgi.**



Forsøg	Dabigatran etexilate 220 mg én gang dagligt	Dabigatran etexilate 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)
Risikoforhold i forhold til	0.78	1.09	
95 % CI	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)
Risikoforhold i forhold til	0.73	1.08	
95 % CI	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

**Tabel 20: Analyse af total VTE-dødelighed og dødelighed af alle årsager i behandlingsperioden i RE-NOVATE og RE-MODEL ortopædkirurgiske undersøgelser.**

Forsøg	Dabigatran etexilate 220 mg én gang dagligt	Dabigatran etexilate 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)
Risikoforhold i forhold til	0.9	1.28	
95 % CI	(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)
Risikoforhold i forhold til	0.97	1.07	
95 % CI	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

**Tabel 21: Større blødningshændelser efter behandling i de enkelte RE-MODEL- og RE-NOVATE-studier.**

Forsøg	Dabigatran etexilate 220 mg én gang dagligt	Dabigatran etexilate 150 mg én gang dagligt	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (hofte)			
Behandlede patienter N	1 146	1 163	1 154
Antal MBE N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (knæ)			
Behandlede patienter N	679	703	694
Antal MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

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

Den kliniske dokumentation for effekten af dabigatranetexilat stammer fra RE-LY-undersøgelsen (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), en multicenter, multinational, randomiseret parallelgruppeundersøgelse af to blandede doser af dabigatranetexilat (110 mg og 150 mg to gange dagligt) sammenlignet med open-label warfarin hos patienter med atrieflimren med moderat til høj risiko for slagtilfælde og systemisk emboli. Det primære mål i denne undersøgelse var at fastslå, om dabigatranetexilat var warfarin ikke underlegen med hensyn til at reducere forekomsten af det sammensatte endepunkt slagtilfælde og systemisk emboli. Statistisk overlegenhed blev også analyseret.

I RE-LY-undersøgelsen blev i alt 18.113 patienter randomiseret, med en gennemsnitsalder på 71,5 år og

en gennemsnitlig CHADS2-score på 2,1. Patientpopulationen bestod af 64 % mænd, 70 % kaukasiere og 16 % asiater.

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

RE-LY-studiet viste, at dabigatranetexilat i en dosis på 110 mg to gange dagligt ikke er bedre end warfarin til forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos personer med atrieflimren, med en reduceret risiko for ICH, total blødning og større blødning. Dosis på 150 mg to gange dagligt reducerer signifikant risikoen for iskæmisk og hæmoragisk slagtilfælde, vaskulær død, ICH og total blødning sammenlignet med warfarin. Frekvensen af større blødninger med denne dosis var sammenlignelig med warfarin. Myokardieinfarktfrekvensen var en smule højere med dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt og 150 mg to gange dagligt sammenlignet med warfarin (hazard ratio 1,29; p=0,0929 og hazard ratio 1,27; p=0,1240, henholdsvis). Med forbedret monitorering af INR mindskes de observerede fordele ved dabigatranetexilat sammenlignet med warfarin.

Tabel 22- 24 viser detaljer om de vigtigste resultater i den samlede population: **Tabel 22: Analyse af første forekomst af slagtilfælde eller systemisk emboli (primært endepunkt) i løbet af undersøgelsesperioden i RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilate 110 mg to gange dagligt</b>	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>
Forsøgspersoner randomiseret	6 015	6 076	6 022
Slagtilfælde og/eller systemisk			
Forekomst (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Hazard ratio over warfarin (95 % CI)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
p-værdi overlegenhed	p=0.2721	p=0.0001	

% refererer til årlig hændelsesrate

**Tabel 23: Analyse af første forekomst af iskæmisk eller hæmoragisk slagtilfælde i undersøgelsesperioden i RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilate 110 mg to gange dagligt</b>	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>
Forsøgspersoner	6 015	6 076	6 022
Slagtilfælde			
Forekomst (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
p-værdi	0.3553	0.0001	
Systemisk emboli			
Forekomst (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
p-værdi	0.3099	0.1582	
Iskæmisk slagtilfælde			
Forekomst (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
p-værdi	0.3138	0.0351	
Hæmoragisk slagtilfælde			
Forekomst (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)

Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
p-værdi	0.0001	< 0.0001	

% refererer til årlig hændelsesrate

**Tabel 24: Analyse af overlevelse af alle årsager og kardiovaskulær overlevelse i undersøgelsesperioden i RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilate 110 mg to gange dagligt</b>	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>
Forsøgspersoner randomiseret	6 015	6 076	6 022
Dødelighed af alle årsager			
Forekomst (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
p-værdi	0.1308	0.0517	
Vaskulær dødelighed			
Forekomst (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
p-værdi	0.2081	0.0430	

% refererer til årlig hændelsesrate

Tabel 25- 26 viser resultaterne af det primære effekt- og sikkerhedsmål i relevante undergrupper: For det primære effektmål, slagtilfælde og systemisk emboli, var der ingen undergrupper (dvs. alder, vægt, køn, nyrefunktion). funktion, etnicitet osv.) blev identificeret med et andet risikoforhold sammenlignet med warfarin.

**Tabel 25: Hazard Ratio og 95 % CI for slagtilfælde/systemisk emboli efter undergrupper.**

<b>Slutpunkt</b>	<b>Dabigatran etexilate 110 mg to gange dagligt vs. Warfarin</b>	<b>Dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt vs. warfarin</b>
<b>Alder (år)</b>		
< 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)
<b>CrCL(mL/min)</b>		
30 ≤ og < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ og < 80	0.91 (0.68, 1.20)	0.65 (0.47, 0.88)
≥ 80	0.81 (0.51, 1.28)	0.69 (0.43, 1.12)

For det primære sikkerhedsendepunkt, større blødninger, var der en interaktion mellem behandlingseffekt og alder. Den relative risiko for blødning med dabigatran sammenlignet med warfarin steg med alderen. Den relative risiko var højest hos patienter ≥ 75 år. Samtidig brug af trombocytæmmende ASA eller clopidogrel fordobler omtrent MBE-frekvensen med både dabigatranetexilat og warfarin. Der var ingen signifikant interaktion mellem behandlingseffekterne og undergrupperne af nyrefunktion og CHADS2-score.

**Tabel 26: Hazard Ratio og 95 % CI for større blødninger fordelt på undergrupper.**

Slutpunkt	Dabigatran etexilate 110 mg to gange dagligt vs. Warfarin	Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt vs. Warfarin
<b>Alder (år)</b>		
< 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)
<b>CrCL(mL/min)</b>		
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)
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 (Langvarig multicenterforlængelse af dabigatranbehandling hos patienter med atrieflimren, der afsluttede RE-LY-studiet)*

RE-LY-forlængelsesstudiet (RELY-ABLE) gav yderligere sikkerhedsoplysninger for en kohorte af patienter, der fortsatte med den samme dosis dabigatranetexilat som tildelt i RE-LY-studiet. Patienterne var kvalificerede til RELY-ABLE-forsøget, hvis de ikke var stoppet permanent med forsøgsmedicinen på tidspunktet for deres sidste besøg i RE-LY-forsøget. De inkluderede patienter fortsatte med at modtage den samme dobbeltblinde dabigatranetexilat-dosis, som tilfældigt blev tildelt i RE-LY, i op til 43 måneders opfølgning efter RE-LY (samlet gennemsnitlig opfølgning RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 år). Der blev indskrevet 5.897 patienter, som repræsenterede 49 % af de patienter, der oprindeligt blev tilfældigt tildelt dabigatranetexilat i RE-LY, og 86 % af de RELY-ABLE-egne patienter.

I løbet af de yderligere 2,5 års behandling i RELY-ABLE, med en maksimal eksponering på over 6 år (samlet eksponering i RELY + RELY-ABLE), blev den langsigtede sikkerhedsprofil for dabigatranetexilat bekræftet for begge testdoser 110 mg b.i.d. og 150 mg b.i.d.. Der blev ikke observeret nye sikkerhedsresultater. Raterne af udfaldshændelser, herunder større blødninger og andre blødningshændelser, var i overensstemmelse med dem, der blev set i RE-LY.

#### *Data fra ikke-interventionsstudier*

Et ikke-interventionsstudie (GLORIA-AF) indsamlede prospektivt (i sin anden fase) sikkerheds- og effektivitetsdata hos nydiagnosticerede NVAF-patienter på dabigatranetexilat i en virkelig verden. Undersøgelsen omfattede 4.859 patienter på dabigatranetexilat (55% behandlet med 150 mg bid, 43% behandlet med 110 mg bid, 2% behandlet med 75 mg bid). Patienterne blev fulgt op i 2 år. Den gennemsnitlige CHADS<sub>2</sub>- og HAS-BLED-score var henholdsvis 1,9 og 1,2. Den gennemsnitlige behandlingsopfølgningstid var

18,3 måneder. Større blødninger forekom hos 0,97 pr. 100 patientår. Livstruende blødninger 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 forekom hos 0,65 pr. 100 patientår.

I en ikke-interventionsundersøgelse [Graham DJ et al, Circulation. 2015;131:157-164] hos mere end 134.000 ældre patienter med NVAF i USA (som bidrog med mere end 37.500 patientårs opfølgningstid) var dabigatranetexilat (84 % patienter behandlet med 150 mg bid, 16 % patienter behandlet med 75 mg bid) forbundet med en reduceret risiko for iskæmisk slagtilfælde (hazard ratio 0,80, 95 % konfidensinterval [CI] 0,67- 0,96), intrakraniell blødning (hazard ratio 0,34, CI 0,26- 0,46), og dødelighed (hazard ratio 0,86, CI 0,77- 0,96) og øget risiko for gastrointestinal blødning (hazard ratio 1,28, CI 1,14- 1,44) sammenlignet med warfarin. Der blev ikke fundet nogen forskel for større blødninger (hazard ratio 0,97, CI 0,88- 1,07).

Disse observationer i den virkelige verden er i overensstemmelse med den etablerede sikkerheds- og effektprofil for dabigatranetexilat i RE-LY-studiet i denne indikation.

*Patienter, der fik foretaget perkutan koronar intervention (PCI) med stenting*

Et prospektivt, randomiseret, åbent, blindet endepunktsstudie (PROBE) (fase IIIb) til evaluering af dobbeltbehandling med dabigatranetexilat (110 mg eller 150 mg bid) plus clopidogrel eller ticagrelor (P2Y12-antagonist) vs. trippelbehandling med warfarin (justeret til en INR på 2,0-3,0) plus clopidogrel eller ticagrelor og ASA blev udført på 2.725 patienter med ikke-klapfjernelse af forkammeret. trippelbehandling med warfarin (justeret til en INR 2,0-3,0) plus clopidogrel eller ticagrelor og ASA blev udført på 2.725 patienter med ikke-klapformet atrieflimren, som gennemgik en PCI med stentning (RE-DUAL PCI). Patienterne blev randomiseret til dabigatran etexilate 110 mg bid dual-terapi, dabigatran etexilate 150 mg bid dual-terapi eller warfarin triple-terapi. Ældre patienter uden for USA ( $\geq 80$  år for alle lande,  $\geq 70$  år for Japan) blev tilfældigt fordelt til gruppen med dabigatranetexilat 110 mg i dobbeltbehandling eller gruppen med warfarin i tredobbelbehandling. Det primære endepunkt var et kombineret endepunkt af større blødninger baseret på ISTH-definitionen eller klinisk relevant ikke-større blødningshændelse.

Forekomsten af det primære endepunkt var 15,4 % (151 patienter) i dabigatranetexilat 110 mg dobbeltbehandlingsgruppen sammenlignet med 26,9 % (264 patienter) i warfarin trippelbehandlingsgruppen (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 dabigatranetexilat 150 mg dobbeltbehandlingsgruppen sammenlignet med 25,7 % (196 patienter) i den tilsvarende warfarin trippelbehandlingsgruppe.  $P = 0,0001$  for superioritet) og 20,2 % (154 patienter) i dobbeltbehandlingsgruppen med dabigatranetexilat 150 mg sammenlignet med 25,7 % (196 patienter) i den tilsvarende trippelbehandlingsgruppe med warfarin (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 deskriptive analyse var TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) større blødningshændelser lavere i begge dabigatran etexilate dual-terapi grupper end i warfarin triple-terapi gruppen: 14 hændelser (1,4 %) i dabigatranetexilat 110 mg dual-terapi gruppen sammenlignet med 37 hændelser (3,8 %) i warfarin triple-terapi gruppen (HR 0,37; 95 % CI 0,20, 0,68;  $P = 0,002$ ) og 16 hændelser (2,1 %) i dabigatranetexilat 110 mg dual-terapi gruppen. 1%) i gruppen med dobbeltbehandling med dabigatranetexilat 150 mg sammenlignet med 30 hændelser (3,9%) i den tilsvarende gruppe med trippelbehandling med warfarin (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93;  $P = 0,03$ ). Begge dabigatranetexilat-dobbelbehandlingsgrupper havde lavere forekomst af intrakraniell blødning end den tilsvarende warfarin-trippelbehandlingsgruppe: 3 hændelser (0,3%) i 110 mg dabigatranetexilat-dobbelbehandlingsgruppen sammenlignet med 10 hændelser (1,0%) i warfarin-trippelbehandlingsgruppen (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07;  $P = 0,06$ ) og 1 hændelse (0,1%) i 150 mg dabigatranetexilat-dobbelbehandlingsgruppen. 1%) i 150 mg dabigatran etexilat dobbeltbehandlingsgruppen sammenlignet med 8 hændelser (1,0%) i den tilsvarende warfarin tredobbelbehandlingsgruppe (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98;  $P = 0,047$ ). Forekomsten af det sammensatte effektendepunkt død, tromboemboliske hændelser (myokardieinfarkt, slagtilfælde eller systemisk emboli) eller uplanlagt revaskularisering i de to dabigatran etexilat-dobbelbehandlingsgrupper kombineret var ikke ringere end warfarin-trippelbehandlingsgruppen (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 effektendepunkterne mellem de to grupper med dabigatranetexilat-dobbelbehandling og warfarin-trippelbehandling.

Denne undersøgelse viste, at dobbeltbehandling med dabigatranetexilat og en P2Y12-antagonist signifikant reducerede risikoen for blødning i forhold til trippelbehandling med warfarin med non-inferioritet for sammensatte tromboemboliske hændelser hos patienter med atrieflimren, der gennemgik en PCI med stentning.

#### *Behandling af DVT og PE hos voksne (DVT/PE-behandling)*

Effekten og sikkerheden blev undersøgt i to multi-center, randomiserede, dobbeltblindede, parallel-gruppe, replikatstudier RE-COVER og RE-COVER II. Disse studier sammenlignede dabigatranetexilat (150 mg bid) med warfarin (mål-INR 2,0-3,0) hos patienter med akut DVT og/eller PE. Det primære formål med disse undersøgelser var at afgøre, om dabigatranetexilat var warfarin ikke underlegen med hensyn til at reducere forekomsten af det primære endepunkt, som var sammensat af tilbagevendende symptomatisk DVT og/eller PE og relaterede dødsfald inden for den 6 måneders behandlingsperiode.

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

Behandlingsvarigheden med fast dosis af dabigatran var 174,0 dage uden koagulationsovervågning. For patienter, der blev randomiseret til warfarin, var mediantiden i terapeutisk område (INR 2,0 til 3,0) 60,6 %.

Undersøgelserne viste, at behandling med dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt ikke var ringere end behandling med warfarin (non-inferiority margin for RE-COVER og RE-COVER II: 3,6 for risikoforskel og 2,75 for hazard ratio).

**Tabel 27: Analyse af de primære og sekundære effektmål (VTE er en sammensætning af DVT og/eller PE) indtil slutningen af efterbehandlingsperioden for de sammenlagte studier RE-COVER og RE-COVER II.**

	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>
Behandlede patienter	2 553	2 554
Tilbagevendende symptomatisk VTE og VTE-relateret	68 ( 2.7 %)	62 ( 2.4 %)
Hazard ratio vs warfarin (95% konfidensinterval)	1.09 (0.77, 1.54)	
Sekundær effekt slutpunkter		
Tilbagevendende symptomatisk VTE og dødsfald	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
95 % sikkerhed interval	3.52, 5.13	3.34, 4.91
Symptomatisk DVT	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
95 % sikkerhed interval	1.29, 2.35	1.09, 2.08
Symptomatisk	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
95 % sikkerhed interval	0.70, 1.54	0.67, 1.49
VTE-relaterede dødsfald	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
95 % sikkerhed interval	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Dødsfald af alle årsager	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)
95 % sikkerhed interval	1.49, 2.62	1.52, 2.66

#### *Forebyggelse af tilbagevendende DVT og PE hos voksne (DVT/PE-forebyggelse)*

To randomiserede, dobbeltblindede parallelgruppeundersøgelser blev udført på patienter, der tidligere var behandlet med antikoagulationsbehandling. RE-MEDY, det warfarinkontrollerede studie, omfattede patienter, der allerede var behandlet i 3-12 måneder med behov for yderligere antikoagulationsbehandling, og RE-SONATE, det placebokontrollerede studie, omfattede patienter, der allerede var behandlet i 6-18 måneder med K-vitaminhæmmere.

Formålet med RE-MEDY-studiet var at sammenligne sikkerheden og effekten af oral dabigatranetexilat (150 mg bid) med warfarin (mål-INR 2,0- 3,0) til langtidsbehandling og forebyggelse af tilbagevendende, symptomatisk DVT og/eller PE. I alt 2 866 patienter blev randomiseret, og 2 856 patienter blev behandlet. Varigheden af behandlingen med dabigatranetexilat varierede fra 6 til 36 måneder (median 534,0 dage). For patienter, der blev randomiseret til warfarin, var mediantiden i terapeutisk område (INR 2,0- 3,0) 64,9 %.

RE-MEDY viste, at behandling med dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt ikke var ringere end warfarin (non-inferiority margin: 2,85 for hazard ratio og 2,8 for risikoforskel).

**Tabel 28: Analyse af de primære og sekundære effektmål (VTE er en sammensætning af DVT og/eller PE) indtil slutningen af efterbehandlingsperioden for RE-MEDY-forsøget.**

	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>
Behandlede patienter	1 430	1 426
Tilbagevendende symptomatisk VTE og VTE-	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Hazard ratio vs warfarin (95% konfidensinterval)	1.44 (0.78, 2.64)	
margin for ikke-underlegenhed	2.85	
Patienter med hændelse efter 18	22	17
Kumulativ risiko ved 18 måneder (%)	1.7	1.4
Risikoforskel i forhold til warfarin (%)	0.4	
95% konfidensinterval		
margin for ikke-underlegenhed	2.8	
Sekundære effektmål		
Tilbagevendende symptomatisk VTE og all-	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 lungeemboli	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
95 % konfidensinterval	0.34, 1.28	0.11, 0.82
VTE-relaterede dødsfald	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
95 % konfidensinterval	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Dødsfald af alle årsager	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
95 % konfidensinterval	0.69, 1.90	0.80, 2.07

Formålet med RE-SONATE-studiet var at vurdere, om dabigatranetexilat var bedre end placebo til forebyggelse af tilbagevendende symptomatisk DVT og/eller PE hos patienter, der allerede havde afsluttet 6 til 18 måneders behandling med VKA. Den tilsigtede behandling var 6 måneders dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt uden behov for monitorering.

RE-SONATE viste, at dabigatranetexilat var bedre end placebo til forebyggelse af tilbagevendende symptomatiske DVT/PE-hændelser, herunder uforklarlige dødsfald, med en risikoreduktion fra 5,6 % til 0,4 % (relativ risikoreduktion 92 % baseret på hazard ratio) i behandlingsperioden ( $p < 0,0001$ ). Alle sekundære og sensitivitetsanalyser af det primære endepunkt og alle sekundære endepunkter viste, at dabigatranetexilat var placebo overlegen. Undersøgelsen omfattede observationel opfølgning i 12 måneder efter endt behandling. Efter seponering af forsøgsmedicinen blev effekten opretholdt indtil slutningen af opfølgningen, hvilket indikerer, at den indledende behandlingseffekt af dabigatranetexilat blev opretholdt. Der blev ikke observeret nogen rebound-effekt. Ved slutningen af opfølgningen var VTE-hændelser hos patienter behandlet med dabigatranetexilat 6,9 % vs. 10,7 % i placebogruppen (hazard ratio 0,61 (95 % CI 0,42, 0,88),  $p=0,0082$ ).

**Tabel 29: Analyse af de primære og sekundære effektmål (VTE er en sammensætning af DVT og/eller PE) indtil slutningen af efterbehandlingsperioden for RE-SONATE-forsøget.**

	<b>dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Placebo</b>
Behandlede patienter	681	662
Tilbagevendende symptomatisk	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)

Hazard Ratio vs. placebo (95% konfidensinterval)	0.08 (0.02, 0.25)	
p-værdi for overlegenhed	< 0.0001	
Sekundær effekt slutpunkter		
Tilbagevendende symptomatisk VTE og dødsfald	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	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
95% konfidensinterval	0.00, 0.82	1.16, 3.52
VTE-relaterede dødsfald	0 (0)	0 (0)
95% konfidensinterval	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Uforklarlige dødsfald	0 (0)	2 (0.3 %)
95% konfidensinterval	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Dødsfald af alle årsager	0 (0)	2 (0.3 %)
95% konfidensinterval	0.00, 0.54	0.04, 1.09

#### *Kliniske studier til forebyggelse af tromboembolisme hos patienter med hjerteklapprotoser*

Et fase II-studie undersøgte dabigatranetexilat og warfarin hos i alt 252 patienter, der for nylig havde fået udskiftet en mekanisk hjerteklap (dvs. inden for det aktuelle hospitalsophold), og hos patienter, der havde fået udskiftet en mekanisk hjerteklap for mere end tre måneder siden. Der blev observeret flere tromboemboliske hændelser (primært slagtilfælde og symptomatisk/asymptomatisk protesetrombose) og flere blødningshændelser med dabigatranetexilat end med warfarin. Hos de tidligt postoperative patienter manifesterede større blødninger sig overvejende som hæmoragiske perikardieffusioner, især hos patienter, der startede med dabigatranetexilat tidligt (dvs. på dag 3) efter hjerteklapudskiftningskirurgi (se pkt. 4.3).

#### Pædiatrisk befolkning

##### Kliniske studier i VTE-profylakse efter større ledprotesekirurgi

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

Det Europæiske Lægemiddelagentur har givet afkald på forpligtelsen til at indsende resultaterne af undersøgelser med dabigatranetexilat i alle undergrupper af den pædiatriske population til indikationen primær forebyggelse af VTE hos patienter, der har gennemgået elektiv total hofteudskiftning eller total knæudskiftning, og indikationen forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med NVAF (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

#### Behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter

DIVERSITY-undersøgelsen blev udført for at påvise effekten og sikkerheden af dabigatranetexilat sammenlignet med standardbehandling (SOC) til behandling af VTE hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år. Undersøgelsen var designet som en åben, randomiseret, parallelgruppe-, ikke-underlegenhedsundersøgelse. Patienterne blev randomiseret efter et 2:1-skema til enten en alderssvarende formulering (kapsler, coatede granuler eller oral opløsning) af dabigatranetexilat (doser justeret efter alder og vægt) eller SOC bestående af lavmolekylære hepariner (LMWH) eller vitamin K-antagonister (VKA) eller fondaparinux (1 patient på 12 år). Det primære endepunkt var et sammensat endepunkt for patienter med komplet trombusopløsning, frihed fra tilbagevendende VTE og frihed fra dødelighed relateret til VTE. Eksklusionskriterierne omfattede aktiv meningitis, encephalitis og intrakraniell absces.

I alt var 267 patienter blevet randomiseret. Af dem blev 176 patienter behandlet med dabigatranetexilat og 90 patienter i henhold til SOC (1 randomiseret patient blev ikke behandlet). 168 patienter var 12 til under 18 år gamle, 64 patienter var 2 til under 12 år gamle, og 35 patienter var yngre end 2 år.



Af de 267 randomiserede patienter opfyldte 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilat-gruppen og 38 patienter (42,2 %) i SOC-gruppen kriterierne for det sammensatte primære endepunkt (komplet trombeopløsning, frihed fra tilbagevendende VTE og frihed fra dødelighedsrelateret VTE). Den tilsvarende rateforskel viste, at dabigatranetexilat ikke var dårligere end SOC. Der blev også generelt observeret konsekvente resultater på tværs af undergrupper: Der var ingen signifikante forskelle i behandlingseffekten for undergrupperne efter alder, køn, region og tilstedeværelse af visse risikofaktorer. For de 3 forskellige aldersstrata var andelen af patienter, der opfyldte det primære effektmål i henholdsvis dabigatranetexilat- og SOC-grupperne, 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 større blødninger hos 4 patienter (2,3 %) i dabigatranetexilat-gruppen og 2 patienter (2,2 %) i SOC-gruppen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i tiden til den første større blødning. Otteogtredive patienter (21,6 %) i dabigatranetexilat-armen og 22 patienter (24,4 %) i SOC-armen havde en vurderet blødningshændelse, hvoraf de fleste blev kategoriseret som mindre. Det kombinerede endepunkt for vurderet større blødningshændelse (MBE) eller klinisk relevant ikke-stor blødning (CRNM) (under behandling) blev rapporteret for 6 (3,4 %) patienter i dabigatranetexilat-gruppen og 3 (3,3 %) patienter i SOC-gruppen.

Et åbent, enkeltarmet, prospektivt kohorte-, multicenter-, fase III-studie (1160.108) blev udført for at vurdere sikkerheden ved dabigatranetexilat til forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år. Patienter, der havde brug for yderligere antikoagulation på grund af tilstedeværelsen af en klinisk risikofaktor efter afslutningen af den indledende behandling for bekræftet VTE (i mindst 3 måneder) eller efter afslutningen af DIVERSITY-undersøgelsen, kunne inkluderes i undersøgelsen. De berettigede patienter fik alders- og vægtjusterede doser af en alderssvarende formulering (kapsler, coatede granuler eller oral opløsning) af dabigatranetexilat, indtil den kliniske risikofaktor forsvandt, eller i op til maksimalt 12 måneder. De primære endepunkter i undersøgelsen omfattede tilbagefald af VTE, større og mindre blødninger og dødelighed (samlet og relateret til trombotiske eller tromboemboliske hændelser) efter 6 og 12 måneder. Resultathændelserne blev bedømt af en uafhængig, blindet bedømmelseskomité.

I alt 214 patienter deltog i undersøgelsen, heraf 162 patienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til mindre end 18 år), 43 patienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til mindre end 12 år) og 9 patienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til mindre end 2 år). I løbet af behandlingsperioden havde 3 patienter (1,4 %) en adjudikationsbekræftet tilbagevendende VTE inden for de første 12 måneder efter behandlingsstart. Blødningshændelser, der var bekræftet af en dommer i løbet af behandlingsperioden, blev rapporteret for 48 patienter (22,5%) inden for de første 12 måneder. Størstedelen af blødningshændelserne var mindre. Hos 3 patienter (1,4 %) opstod der en større blødningshændelse, som blev bekræftet af en dommer, inden for de første 12 måneder. Hos 3 patienter (1,4 %) blev der rapporteret om CRNM-bekræftet blødning inden for de første 12 måneder. Der var ingen dødsfald under behandlingen. I løbet af behandlingsperioden udviklede 3 patienter (1,4 %) posttrombotisk syndrom (PTS) eller fik forværring af PTS inden for de første 12 måneder.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration omdannes dabigatranetexilat hurtigt og fuldstændigt til dabigatran, som er den aktive form i plasma. Spaltningen af prodrug dabigatranetexilat ved esterase-katalyseret hydrolyse til det aktive princip dabigatran er den dominerende metaboliske reaktion. Den absolutte biotilgængelighed af dabigatran efter oral administration 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 med  $C_{\max}$  opnået inden for 0,5 og 2,0 timer efter administration.

### Absorption

En undersøgelse, der evaluerede den postoperative absorption af dabigatranetexilat, 1- 3 timer efter operationen, viste en relativt langsom absorption sammenlignet med raske frivillige og en jævn plasmakoncentrations-tidsprofil uden høje maksimale plasmakoncentrationer. Den maksimale plasmakoncentration nås 6 timer efter administration i en postoperativ periode på grund af medvirkende faktorer som anæstesi, GI-påvirkning og kirurgiske virkninger uafhængigt af den orale

lægemiddelformulering. Det blev demonstreret i en yderligere undersøgelse, at langsom og forsinket absorption normalt kun er til stede på operationsdagen. På de efterfølgende dage er absorptionen af dabigatran hurtig med maksimale plasmakoncentrationer 2 timer efter administration af lægemidlet.

Fødevarer påvirker ikke biotilgængeligheden af dabigatranetexilat, men forsinket tiden til maksimal plasmakoncentration med 2 timer.  $C_{max}$  og AUC var proportionale med dosis.

Den orale biotilgængelighed kan øges med 75 % efter en enkelt dosis og 37 % ved steady state sammenlignet med referencekapselformuleringen, når pellets tages uden kapselskallen af hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Derfor skal HPMC-kapslernes integritet altid bevares ved klinisk brug for at undgå utilsigtet øget biotilgængelighed af dabigatranetexilat (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Lav (34- 35 %) koncentrationsuafhængig binding af dabigatran til humane plasmaproteiner blev observeret. Distributionsvolumenet af dabigatran på 60- 70 L oversteg volumen af det totale kropsvand, hvilket indikerer moderat vævsdistribution af dabigatran.

### Biotransformation

Metabolisme og udskillelse af dabigatran blev undersøgt efter en enkelt intravenøs dosis af radioaktivt mærket dabigatran hos raske mandlige forsøgspersoner. Efter en intravenøs dosis blev den dabigatran-afledte radioaktivitet primært elimineret i urinen (85 %). Fækal udskillelse udgjorde 6 % af den administrerede dosis. Gendannelsen af den samlede radioaktivitet varierede fra 88- 94 % af den administrerede dosis 168 timer efter dosis.

Dabigatran konjugeres og danner farmakologisk aktive acylglucuronider. Der findes fire positionelle isomerer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronid, som hver udgør mindre end 10 % af den samlede mængde dabigatran i plasma. Spor af andre metabolitter kunne kun påvises med meget følsomme analysemetoder. Dabigatran udskilles primært i uændret form i urinen med en hastighed på ca. 100 ml/min svarende til den glomerulære filtreringshastighed.

### Elimination

Plasmakoncentrationen af dabigatran udviste et biexponentielt fald med en gennemsnitlig terminal halveringstid på

11 timer hos raske ældre forsøgspersoner. Efter flere doser blev der observeret en terminal halveringstid på ca. 12- 14 timer. Halveringstiden var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges, hvis nyrefunktionen er nedsat, som vist i tabel 30.

### Særlige befolkningsgrupper

#### *Nyreinsufficiens*

I fase I-undersøgelser er eksponeringen (AUC) af dabigatran efter oral indgivelse af dabigatranetexilat ca. 2,7 gange højere hos voksne frivillige med moderat nyreinsufficiens (CrCL mellem 30 og 50 ml/min) end hos dem uden nyreinsufficiens.

Hos et lille antal frivillige voksne med svær nyreinsufficiens (CrCL 10- 30 ml/min) var eksponeringen (AUC) for dabigatran ca. 6 gange højere og halveringstiden ca. 2 gange længere end den, der blev observeret i en population uden nyreinsufficiens (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

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

Glomerulær filtreringshastighed (CrCL,) [ml/min]	gMiddelværdi (gCV %; interval) 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 eksponeringen af dabigatran (ved dal og top) vurderet i et prospektivt, randomiseret farmakokinetisk open label-studie hos NVAF-patienter med svært nedsat nyrefunktion (defineret som kreatininclearance [CrCl] 15- 30 ml/min), der fik 75 mg dabigatranetexilat to gange dagligt. Dette regime resulterede i en geometrisk gennemsnitlig dalkoncentration på 155 ng/ml (gCV på 76,9 %), målt umiddelbart før administration af den næste dosis, og i en geometrisk gennemsnitlig topkoncentration på 202 ng/ml (gCV på 70,6 %) målt to timer efter administration af den sidste dosis.

Clearance af dabigatran ved hæmodialyse blev undersøgt hos 7 voksne patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) uden atrieflimren. Dialysen blev udført med en dialysatflowhastighed på 700 mL/min, fire timers varighed og en blodflowhastighed på enten 200 mL/min eller 350- 390 mL/min. Dette resulterede i en fjernelse af henholdsvis 50 % og 60 % af dabigatrankoncentrationerne. Mængden af stof, der fjernes ved dialyse, er proportional med blodgennemstrømningshastigheden op til en blodgennemstrømningshastighed på 300 mL/min. Den antikoagulerende aktivitet af dabigatran faldt med faldende plasmakoncentrationer, og PK/PD-forholdet blev ikke påvirket af proceduren.

Median CrCL i RE-LY var 68,4 mL/min. Næsten halvdelen (45,8 %) af RE-LY-patienterne havde en CrCL > 50- < 80 mL/min. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 mL/min) havde i gennemsnit 2,29 gange og 1,81 gange højere plasmakoncentrationer af dabigatran før og efter dosis sammenlignet med patienter uden nedsat nyrefunktion (CrCL ≥ 80 mL/min).

Median CrCL i RE-COVER undersøgelsen var 100,4 mL/min. 21,7 % af patienterne havde let nedsat nyrefunktion (CrCL > 50- < 80 mL/min), og 4,5 % af patienterne havde moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 mL/min). Patienter med mildt og moderat nedsat nyrefunktion havde ved steady state en gennemsnitlig 1,8 gange og 3,6 gange højere plasmakoncentration af dabigatran før dosis sammenlignet med patienter med CrCL > 80 ml/min, henholdsvis. Lignende værdier for CrCL blev fundet i RE-COVER II.

Medianen for CrCL i RE-MEDY- og RE-SONATE-undersøgelserne var henholdsvis 99,0 mL/min og 99,7 mL/min. 22,9 % og 22,5 % af patienterne havde en CrCL > 50- < 80 mL/min, og 4,1 % og 4,8 % havde en CrCL mellem 30 og 50 mL/min i RE-MEDY- og RE-SONATE-undersøgelserne.

#### *Ældre patienter*

Specifikke farmakokinetiske fase I-undersøgelser med ældre forsøgspersoner viste en stigning på 40 til 60 % i AUC og på mere end 25 % i  $C_{max}$  sammenlignet med unge forsøgspersoner. Effekten af alder på eksponeringen for dabigatran blev bekræftet i RE-LY-studiet med en ca. 31 % højere dalkoncentration for forsøgspersoner ≥ 75 år og ca. 22 % lavere dalniveau for forsøgspersoner < 65 år sammenlignet med forsøgspersoner mellem 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke set nogen ændring i eksponeringen af dabigatran hos 12 voksne forsøgspersoner med moderat leverinsufficiens (Child Pugh B) sammenlignet med 12 kontrolpersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Kropsvægt*

Dabigatrans dalkoncentrationer var ca. 20 % lavere hos voksne patienter med en kropsvægt > 100 kg sammenlignet med 50- 100 kg. Størstedelen (80,8 %) af forsøgspersonerne var i kategorien ≥ 50 kg og < 100 kg, og der blev ikke påvist nogen klar forskel (se pkt. 4.2 og 4.4). Der foreligger begrænsede kliniske data for voksne patienter < 50 kg.

#### *Køn*

Eksponeringen for aktive stoffer i de primære  $V_{67E}$ -forebyggelsesstudier var ca. 40-50 % højere hos

kvindelige patienter, og der anbefales ingen dosisjustering. Hos patienter med atrieflimren havde kvinder i gennemsnit 30 % højere dal- og postdosis-koncentrationer. Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 4.2).

### *Etnisk oprindelse*

Der blev ikke observeret klinisk relevante interetniske forskelle mellem kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske patienter med hensyn til dabigatrans farmakokinetik og farmakodynamik.

### *Pædiatrisk befolkning*

Oral administration af dabigatranetexilat i henhold til den protokoldefinerede doseringsalgoritme resulterede i eksponering inden for det interval, der er observeret hos voksne med DVT/PE. Baseret på den samlede analyse af farmakokinetiske data fra studierne DIVERSITY og 1160.108 var de observerede geometriske gennemsnitlige daleksponeringer 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 forhold

*In vitro*-interaktionsstudier viste ingen hæmning eller induktion af de vigtigste isoenzymer af cytokrom P450. Dette er blevet bekræftet af *in vivo*-undersøgelser med raske frivillige, som ikke viste nogen interaktion mellem denne behandling og følgende aktive stoffer: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-gp-transportinteraktion) 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, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Effekter observeret i toksicitetsstudier med gentagne doser skyldtes den overdrevne farmakodynamiske effekt af dabigatran.

En effekt på kvinders fertilitet blev observeret i form af et fald i implantationer og en stigning i præimplantationstab ved 70 mg/kg (5 gange plasmaeksponeringsniveauet hos patienter). Ved doser, der var giftige for mødrene (5- til 10-dobbelt plasmaeksponeringsniveauet hos patienter), blev der observeret et fald i fostrets kropsvægt og levedygtighed sammen med en stigning i fostervariationer hos rotter og kaniner. I det præ- og postnatale studie blev der observeret en stigning i fosterdødeligheden ved doser, der var toksiske for moderdyrene (en dosis svarende til et plasmaeksponeringsniveau, der var 4 gange højere end det, der blev observeret hos patienterne).

I et toksicitetsstudie med unge Han Wistar-rotter var dødeligheden forbundet med blødninger ved lignende eksponeringer, hvor der blev set blødninger hos voksne dyr. Hos både voksne og unge rotter anses dødeligheden for at være relateret til den overdrevne farmakologiske aktivitet af dabigatran i forbindelse med udøvelsen af mekaniske kræfter under dosering og håndtering. Data fra toksicitetsstudiet på unge dyr viste hverken en øget sensitivitet i toksiciteten eller nogen toksicitet, der var specifik for unge dyr.

I toksikologiske livstidsstudier på rotter og mus var der ingen tegn på, at dabigatran havde et tumorgenetisk potentiale op til maksimale doser på 200 mg/kg.

Dabigatran, den aktive del af dabigatran etexilate<sup>68</sup> esylatee, er persistent i miljøet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Indhold i kapsler

Vinsyre  
Hydroxypropylcellulose  
Talkum  
Hypromellose

#### Kapselskal

Indigo-karmin (E132)  
Kaliumchlorid  
Carrageenan  
Titandioxid (E171)  
Hypromellose

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

### **6.3 Opbevaringstid**

18 måneder

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

#### Blister:

Må ikke opbevares over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Blister

OPA-Alu-PVC/Alu-blister med 10, 30, 60 eller 180 hårde kapsler.

OPA-Alu-PVC/Alu perforerede blisterpakninger med 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 eller 180 x 1 hårde kapsler.

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**

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

## **8. NUMMER PÅ MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R)**

EU/1/23/1769/007  
EU/1/23/1769/008  
EU/1/23/1769/009  
EU/1/23/1769/010  
EU/1/23/1769/011

EU/1/23/1769/012  
EU/1/23/1769/013  
EU/1/23/1769/014  
EU/1/23/1769/015

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19 februar 2024  
Dato for seneste fornyelse:

**10. DATO FOR REVISION AF TEKSTEN**

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 150 mg dabigatranetexilat (som 71 esylatee).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel

Størrelse 0 (ca. 22 mm), lyseblå uigennemsigtig hætte og hvid uigennemsigtig krop, hård kapsel fyldt med offwhite til gullige pellets.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren (NVAF), med en eller flere risikofaktorer, såsom tidligere slagtilfælde eller forbigående iskæmisk anfald (TIA); alder  $\geq 75$  år; hjertesvigt (NYHA-klasse  $\geq$  II); diabetes mellitus; hypertension.

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE), og forebyggelse af tilbagevendende DVT og PE hos voksne

Behandling af venøse tromboemboliske hændelser (VTE) og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter fra fødsel til under 18 år...

Se afsnit 4.2 for alderssvarende dosisformer.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler kan anvendes til voksne og pædiatriske patienter på 8 år eller derover, som er i stand til at sluge kapslerne hele. Den dosis, der er angivet i den relevante doseringstabel for en formulering, skal ordineres baseret på barnets vægt og alder.

Der findes andre alderssvarende dosisformer på markedet til behandling af børn under 8 år:

- Andre lægemiddelformer kan være mere velegnede til administration til denne population, f.eks. coated granulat, som kan anvendes til børn under 12 år, så snart barnet er i stand til at sluge blød mad.
- Andre lægemiddelformer som pulver og solvens til oral opløsning bør kun anvendes til børn under 1 år.

*Forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF) Behandling af DVT og PE, og forebyggelse af tilbagevendende DVT og PE hos voksne (DVT/PE)*

De anbefalede doser af dabigatranetexilat ved indikationerne SPAF, DVT og PE er vist i tabel 1.

**Tabel 1: Dosisanbefalinger for SPAF, DVT og PE.**

	Anbefaling af dosis
Forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos voksne patienter med NVAF med en eller flere risikofaktorer (SPAF)	300 mg dabigatranetexilat taget som en kapsel på 150 mg to gange dagligt.
Behandling af DVT og lungeemboli, og forebyggelse af tilbagevendende DVT og lungeemboli i voksne (DVT/PE)	300 mg dabigatranetexilat taget som en 150 mg kapsel to gange dagligt efter behandling med en parenteral antikoagulant i mindst 5 dage.
<b>Dosisreduktion anbefales</b>	
Patienter i alderen $\geq 80$ år	daglig dosis på 220 mg dabigatranetexilat taget som en 110 mg kapsel to gange dagligt
Patienter, der samtidig får verapamil	
<b>Dosisreduktion til overvejelse</b>	
Patienter mellem 75- 80 år	daglig dosis af dabigatranetexilat på 300 mg eller 220 mg bør vælges ud fra en individuel vurdering af den tromboemboliske risiko og risikoen for blødning.
Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30- 50 mL/min)	
Patienter med gastritis, esophagitis eller gastroøsofageal reflux	
Andre patienter med øget risiko for blødning	

For DVT/PE er anbefalingen om brug af 220 mg dabigatranetexilat taget som en 110 mg kapsel to gange dagligt baseret på farmakokinetiske og farmakodynamiske analyser og er ikke blevet undersøgt i denne kliniske sammenhæng. Se længere nede og afsnit 4.4, 4.5, 5.1 og 5.2.

I tilfælde af intolerance over for dabigatranetexilat skal patienterne instrueres i straks at kontakte deres behandlende læge med henblik på at skifte til alternative acceptable behandlingsmuligheder til forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli i forbindelse med atrieflimren eller for DVT/PE.

#### *Vurdering af nyrefunktionen før og under behandling med dabigatranetexilat*

Hos alle patienter og især hos ældre ( $> 75$  år), da nedsat nyrefunktion kan være hyppig i denne aldersgruppe:

- Nyrefunktionen skal vurderes ved at beregne kreatininclearance (CrCL) før påbegyndelse af behandling med dabigatranetexilat for at udelukke patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (dvs. CrCL  $< 30$  ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).
- Nyrefunktionen bør også vurderes, når der er mistanke om et fald i nyrefunktionen under behandlingen (f.eks. hypovolæmi, dehydrering og i tilfælde af samtidig brug af visse lægemidler).

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

- Nyrefunktionen bør vurderes under behandling med dabigatranetexilat mindst én gang om året eller hyppigere efter behov i visse kliniske situationer, hvor der er mistanke om, at nyrefunktionen kan falde eller forværres (f.eks. hypovolæmi, dehydrering og ved samtidig brug af visse lægemidler).

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



### Varighed af brug

Varigheden af brugen af dabigatranetexilat i indikationerne SPAF, DVT og PE er vist i tabel 2.

**Tabel 2: Varighed af brug for SPAF og DVT/PE.**

Indikationer	Varighed af brug
SPAF	Behandlingen bør fortsætte på lang sigt.
DVT/PE	Varigheden af behandlingen bør individualiseres efter en omhyggelig vurdering af behandlingsfordelen i forhold til risikoen for blødning (se afsnit 4.4). Kortvarig behandling (mindst 3 måneder) bør være baseret på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig operation, traume, immobilisering), og længerevarende behandling bør være baseret på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller PE.

### Glemte dosis

En glemt dabigatranetexilat-dosis kan stadig tages op til 6 timer før den næste planlagte dosis. Fra 6 timer før den næste planlagte dosis skal den glemte dosis udelades. Der må ikke tages dobbeltdosis for at kompensere for glemte enkeltdoser.

### Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat bør ikke afbrydes uden lægens råd. Patienterne skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis de udvikler gastrointestinale symptomer såsom dyspepsi (se pkt. 4.8).

### Omskiftning

Behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulant:

Det anbefales at vente 12 timer efter den sidste dosis, før der skiftes fra dabigatranetexilat til et parenteralt antikoagulerende middel (se afsnit 4.5).

Parenterale antikoagulantia til dabigatranetexilat

Den parenterale antikoagulant skal seponeres, og dabigatranetexilat skal påbegyndes 0- 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste dosis af den alternative behandling skulle have været givet, eller på tidspunktet for seponering ved i tilfælde af kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se afsnit 4.5).

Behandling med dabigatranetexilat i forhold til vitamin K-antagonister (VKA):

Starttidspunktet for VKA bør justeres baseret på CrCL som følger:

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, VKA bør påbegyndes 3 dage før seponering af dabigatranetexilat
- CrCL  $\geq$  30- < 50 ml/min, VKA bør påbegyndes 2 dage før seponering af dabigatranetexilat

Da dabigatranetexilat kan påvirke International Normalised Ratio (INR), vil INR først bedre afspejle VKA's effekt, når dabigatranetexilat har været stoppet i mindst 2 dage. Indtil da skal INR-værdierne fortolkes med forsigtighed.

VKA til dabigatranetexilat:

VKA'en bør stoppes. Dabigatranetexilat kan gives, så snart INR er < 2,0.

### Kardioversion (SPAF)

Patienterne kan fortsætte med at tage dabigatranetexilat, mens de får en kardioovertering.

### *Kateterablation for atrieflimren (SPAF)*

Kateterablation kan udføres hos patienter i behandling med 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt. Behandlingen med dabigatranetexilat behøver ikke at blive afbrudt (se pkt. 5.1).

### *Perkutan koronar intervention (PCI) med stenting (SPAF)*

Patienter med ikke-klapformet atrieflimren, som gennemgår en PCI med stenting, kan behandles med dabigatranetexilat i kombination med trombocyt hæmmere, efter at hæmostase er opnået (se pkt. 5.1).

### Særlige befolkningsgrupper

#### *Ældre*

For dosisændringer i 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 overvåges nøje klinisk (med henblik på tegn på blødning eller anæmi). Dosisjustering bør besluttes efter lægens skøn efter vurdering af den potentielle fordel og risiko for den enkelte patient (se tabel 1 ovenfor). En koagulationstest (se pkt. 4.4) kan hjælpe med at identificere patienter med en øget blødningsrisiko forårsaget af overdreven eksponering for dabigatran. Når overdreven dabigatraneksponering identificeres hos patienter med høj risiko for blødning, anbefales en reduceret dosis på 220 mg taget som en 110 mg kapsel to gange dagligt. Når der opstår klinisk relevant blødning, skal behandlingen afbrydes.

For personer med gastritis, esophagitis eller gastroøsofageal reflux kan en dosisreduktion overvejes på grund af den øgede risiko for større gastrointestinale blødninger (se tabel 1 ovenfor og afsnit 4.4).

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCL 50- ≤ 80 ml/min). For patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30- 50 ml/min) er den anbefalede dosis af dabigatranetexilat også 300 mg taget som en 150 mg kapsel to gange dagligt. For patienter med høj risiko for blødning bør en dosisreduktion af dabigatranetexilat til 220 mg taget som en 110 mg kapsel to gange dagligt dog overvejes (se pkt. 4.4 og 5.2). Tæt klinisk overvågning anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Samtidig brug af dabigatranetexilat med milde til moderate P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere, dvs. amiodaron, quinidin eller verapamil.*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved samtidig brug af amiodaron eller quinidin (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

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

#### *Vægt*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2), men tæt klinisk overvågning anbefales hos patienter med en kropsvægt < 50 kg (se pkt. 4.4).

## Køn

Det er ikke nødvendigt at justere dosis (se afsnit 5.2).

## Pædiatrisk befolkning

Der er ingen relevant anvendelse af dabigatranetexilat i den pædiatriske population til forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med NVAF.

### Behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter

Til behandling af VTE hos pædiatriske patienter bør behandlingen påbegyndes efter behandling med et parenteralt antikoagulerende middel i mindst 5 dage. Til forebyggelse af tilbagevendende VTE bør behandlingen påbegyndes efter tidligere behandling.

Dabigatranetexilatkapsler skal tages to gange dagligt, en dosis om morgenen og en dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Doseringsintervallet bør være så tæt på 12 timer som muligt.

Den anbefalede dosis af dabigatranetexilatkapsler er baseret på patientens alder og vægt som vist i tabel 3. Tabellen viser enkeltdoser, som skal administreres to gange dagligt. Dosis bør justeres i forhold til vægt og alder, efterhånden som behandlingen skrider frem.

For vægt- og alderskombinationer, der ikke er anført i doseringstabellen, kan der ikke gives nogen doseringsanbefaling.

**Tabel 3: Enkelt og samlet daglig dabigatranetexilatdosis i milligram (mg) efter patientens vægt i kilogram (kg) og alder i år.**

Kombinationer af vægt og alder		Enkelt dosis	Samlet daglig dosis
Vægt i kg	Alder i år		
11 til < 13	8 til < 9	75	150
13 til < 16	8 til < 11	110	220
16 til < 21	8 til < 14	110	220
21 til < 26	8 til < 16	150	300
26 til < 31	8 til < 18	150	300
31 til < 41	8 til < 18	185	370
41 til < 51	8 til < 18	220	440
51 til < 61	8 til < 18	260	520
61 til < 71	8 til < 18	300	600
71 til < 81	8 til < 18	300	600
> 81	10 til < 18	300	600

Enkeltdoser, der kræver kombinationer af mere end én kapsel:

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

260 mg: en 110 mg plus en 150 mg kapsel eller  
en 110 mg plus to 75 mg kapsler

220 mg: som to 110 mg kapsler

185 mg: som en 75 mg plus en 110 mg kapsel

150 mg: som en 150 mg kapsel  
eller to 75 mg kapsler

### Vurdering af nyrefunktionen før og under behandlingen

Før behandlingen påbegyndes, skal den estimerede glomerulære filtreringshastighed (eGFR) estimeres ved hjælp af Schwartz-formlen (den metode, der anvendes til kreatininvurdering, skal kontrolleres med

det lokale laboratorium).

Behandling med dabigatranetexilat hos pædiatriske patienter med  $eGFR < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med en  $eGFR \geq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  skal behandles med dosis i henhold til tabel 3.

Under behandlingen bør nyrefunktionen vurderes i visse kliniske situationer, hvor der er mistanke om, at nyrefunktionen kan falde eller forværres (såsom hypovolæmi, dehydrering og med visse co-medikamenter osv.)

#### Varighed af brug

Behandlingens varighed bør individualiseres ud fra en vurdering af fordele og risici.

#### Glemte dosis

En glemt dabigatranetexilat-dosis kan stadig tages op til 6 timer før den næste planlagte dosis. Fra 6 timer før den næste planlagte dosis skal den glemte dosis udelades.

Der må aldrig tages en dobbeltdosis for at kompensere for glemte enkeltdoser.

#### Seponering af dabigatranetexilat

Behandlingen med dabigatranetexilat bør ikke afbrydes uden lægens råd. Patienter eller deres plejere skal instrueres i at kontakte den behandlende læge, hvis patienten udvikler gastrointestinale symptomer som f.eks. dyspepsi (se pkt. 4.8).

#### Omskiftning

Behandling med dabigatranetexilat til parenteral antikoagulant:

Det anbefales at vente 12 timer efter den sidste dosis, før der skiftes fra dabigatranetexilat til et parenteralt antikoagulerende middel (se afsnit 4.5).

Parenterale antikoagulantia til dabigatranetexilat:

Det parenterale antikoagulerende middel skal seponeres, og dabigatranetexilat skal startes 0- 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste dosis af den alternative behandling skulle have været givet, eller på tidspunktet for seponering i tilfælde af kontinuerlig behandling (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin (UFH)) (se pkt. 4.5).

Behandling med dabigatranetexilat i forhold til vitamin K-antagonister (VKA):

Patienterne bør starte VKA 3 dage før seponering af dabigatranetexilat.

Da dabigatranetexilat kan påvirke den internationale normaliserede ratio (INR), vil INR først bedre afspejle VKA's effekt, når dabigatranetexilat har været stoppet i mindst 2 dage. Indtil da skal INR-værdierne fortolkes med forsigtighed.

VKA til dabigatranetexilat:

VKA'en bør stoppes. Dabigatranetexilat kan gives, så snart INR er  $< 2,0$ .

#### Administration

Dette lægemiddel er til oral brug.

Kapslerne kan tages med eller uden mad. Kapslerne skal synkes hele med et glas vand for at lette transporten til maven. Patienterne skal instrueres i ikke at åbne kapslen, da det kan øge risikoen for blødning (se afsnit 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt.

#### 6.1.

- Alvorligt nedsat nyrefunktion (CrCL < 30 ml/min) hos voksne patienter
- eGFR < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> hos pædiatriske patienter
- Aktiv klinisk signifikant blødning
- Læsion eller tilstand, hvis det anses for at være en væsentlig risikofaktor for større blødninger. Dette kan omfatte nuværende eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmarskade, nylig hjerne-, rygmarsk- eller øjenkirurgi, nylig intrakraniell blødning, kendte eller mistænkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- Samtidig behandling med andre antikoagulantia, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (enoxaparin, dalteparin osv.), heparinderivater (fondaparinux osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban osv.), undtagen under særlige omstændigheder. Disse er skift af antikoagulantbehandling (se afsnit 4.2), når UFH gives i doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent centralt venøst eller arterielt kateter, eller når UFH gives under kateterablation for atrieflimren (se afsnit 4.5).
- Nedsat leverfunktion eller leversygdom, der forventes at have indflydelse på overlevelsen
- Samtidig behandling med følgende stærke P-gp-hæmmere: systemisk ketoconazol, ciclosporin, itraconazol, dronedaron og den faste kombination glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Hjerterklaprotoser, der kræver antikoagulerende behandling (se afsnit 5.1).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Hæmoragisk risiko

Dabigatranetexilat skal anvendes med forsigtighed ved tilstande med øget risiko for blødning eller ved samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen ved at hæmme trombocyttaggregationen. Blødning kan forekomme på ethvert sted under behandlingen. Et uforklarligt fald i hæmoglobin og/eller hæmatokrit eller blodtryk bør føre til, at man søger efter et blødningssted.

Til voksne patienter i situationer med livstruende eller ukontrolleret blødning, hvor hurtig reversering af den antikoagulerende effekt af dabigatran er påkrævet, er det specifikke reverseringsmiddel idarucizumab tilgængeligt. Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran. For voksne patienter er frisk fuldblod eller frisk frosset plasma, koagulationsfaktorkoncentration (aktiveret eller ikke-aktiveret), rekombinant faktor VIIa eller trombocyt koncentrat andre mulige løsninger (se også pkt. 4.9).

I kliniske studier var dabigatranetexilat forbundet med en højere frekvens af større gastrointestinale blødninger (GI). En øget risiko blev set hos ældre (≥ 75 år) for dosisregimet 150 mg to gange dagligt. Yderligere risikofaktorer (se også tabel 4) omfatter samtidig medicinering med trombocyttagregationshæmmere som clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA) eller ikke-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), samt tilstedeværelse af esophagitis, gastritis eller gastroøsofageal refluks.

##### *Risikofaktorer*

Tabel 4 opsummerer faktorer, som kan øge risikoen for blødning.

**Tabel 4: Faktorer, der kan øge risikoen for blødning.**

	<b>Risikofaktor</b>
Farmakodynamiske og kinetiske faktorer	Alder ≥ 75 år

Faktorer, der øger plasmaniveauet af dabigatran	<p><u>Major:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Moderat nedsat nyrefunktion hos voksne patienter (30- 50 mL/min CrCL)</li> <li>· Stærke P-gp-hæmmere (se afsnit 4.3 og 4.5)</li> <li>→ Mild til moderat P-gp-hæmmer samtidig medicinering (f.eks. amiodaron, verapamil, quinidin og ticagrelor; se afsnit 4.5)</li> </ul> <p><u>Mindre:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Lav kropsvægt (&lt; 50 kg) hos voksne patienter</li> </ul>
Farmakodynamiske interaktioner (se afsnit 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ASA og andre blodpladeaggregationshæmmere såsom clopidogrel</li> <li>· NSAID'er</li> <li>· SSRI'er eller SNRI'er</li> <li>· Andre lægemidler, der kan forringe</li> </ul>
Sygdomme/procedurer med særlige blødende risici	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser</li> <li>· Trombocytopeni eller funktionelle trombocytdefekter</li> <li>· Nylig biopsi, større traume</li> <li>· Bakteriel endokarditis</li> <li>· Øsofagitis, gastritis eller gastroøsofageal reflux</li> </ul>

Der er begrænsede data til rådighed for voksne patienter < 50 kg (se pkt. 5.2).

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

#### Forholdsregler og håndtering af den hæmoragiske risiko

For behandling af blødningskomplikationer, se også afsnit 4.9.

#### *Vurdering af fordele og risici*

Tilstedeværelsen af læsioner, tilstande, procedurer og/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID'er, trombocytthæmmere, SSRI'er og SNRI'er, se pkt. 4.5), som signifikant øger risikoen for større blødninger, kræver en omhyggelig vurdering af forholdet mellem fordele og risici. Dabigatranetexilat bør kun gives, hvis fordelene opvejer blødningsrisikoen.

Der foreligger begrænsede kliniske data for pædiatriske patienter med risikofaktorer, herunder patienter med aktiv meningitis, encephalitis og intrakraniell absces (se pkt. 5.1). Hos disse patienter bør dabigatranetexilat kun gives, hvis den forventede fordel opvejer blødningsrisikoen.

#### *Tæt klinisk overvågning*

Tæt observation for tegn på blødning eller anæmi anbefales i hele behandlingsperioden, især hvis risikofaktorer kombineres (se tabel 4 ovenfor). Der bør udvises særlig forsigtighed, når dabigatranetexilat administreres sammen med verapamil, amiodaron, kinidin eller clarithromycin (P-gp-hæmmere) og især i forekomsten af blødning, især hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.5).

Tæt observation for tegn på blødning anbefales hos patienter, der samtidig behandles med NSAID'er (se pkt. 4.5).

#### *Seponering af dabigatranetexilat*

Patienter, der udvikler akut nyresvigt, skalophøre med at tage dabigatranetexilat (se også pkt. 4.3).

Hvis der opstår alvorlige blødninger, skal behandlingen afbrydes, blødningskilden undersøges, og brug af det specifikke reverseringsmiddel (idarucizumab) kan overvejes hos voksne patienter. Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

#### *Brug af protonpumpehæmmere*

Indgivelse af en protonpumpehæmmer (PPI) kan overvejes for at forebygge gastrointestinale blødninger. I tilfælde af pædiatriske patienter skal de lokale mærkningsanbefalinger for protonpumpehæmmere følges.

#### *Koagulationsparametre i laboratoriet*

Selvom dette lægemiddel generelt ikke kræver rutinemæssig overvågning af antikoagulantia, kan måling af dabigatranrelateret antikoagulation være nyttig til at opdage for høj eksponering for dabigatran ved tilstedeværelse af yderligere risikofaktorer. Diluted thrombin time (dTT), ecarin clotting time (ECT) og activated partial thromboplastin time (aPTT) kan give nyttig information, men resultaterne skal fortolkes med forsigtighed på grund af variabilitet mellem testene (se afsnit 5.1). INR-testen (International Normalised Ratio) er upålidelig hos patienter på dabigatranetexilat, og der er rapporteret om falsk positive INR-forhøjelser. Derfor bør INR-tests ikke udføres.

Tabel 5 viser tærskelværdier for koagulationstest ved lavpunktet for voksne patienter, som kan være forbundet med en øget risiko for blødning. De tilsvarende tærskelværdier for pædiatriske patienter kendes ikke (se pkt. 5.1).

**Tabel 5: Tærskelværdier for koagulationstest ved lavpunkt for voksne patienter, der kan være forbundet med en øget risiko for blødning.**

Test (laveste værdi)	Indikationer
	<b>SPAF og DVT/PE</b>
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [x-fold øvre grænse for normal].	> 3
aPTT [x-fold øvre grænse for normal].	> 2
INR	Bør ikke udføres

#### Brug af fibrinolytiske lægemidler til behandling af akut iskæmisk slagtilfælde

Brug af fibrinolytiske lægemidler til behandling af akut iskæmisk slagtilfælde kan overvejes, hvis patienten har en dTT, ECT eller aPTT, der ikke overstiger den øvre grænse for normal (ULN) i henhold til det lokale referenceområde.

#### Kirurgi og indgreb

Patienter på dabigatranetexilat, der gennemgår kirurgi eller invasive procedurer, har øget risiko for blødning. Derfor kan kirurgiske indgreb kræve midlertidig seponering af dabigatranetexilat.

Patienterne kan fortsætte med dabigatranetexilat, mens de får kardiovertering. Behandling med dabigatranetexilat (150 mg to gange dagligt) behøver ikke at blive afbrudt hos patienter, der gennemgår kateterablation for atrieflimren (se pkt. 4.2).

Der bør udvises forsigtighed, når behandlingen midlertidigt afbrydes på grund af indgreb, og antikoagulationsovervågning er påkrævet. Clearance af dabigatran hos patienter med nyreinsufficiens kan tage længere tid (se pkt. 5.2). Dette bør overvejes forud for eventuelle procedurer. I sådanne tilfælde kan en koagulationstest (se pkt. 4.4 og 5.1) være med til at afgøre, om hæmostasen stadig er nedsat.

### Akut kirurgi eller hasteprocedurer

Dabigatranetexilat bør seponeres midlertidigt. Når hurtig reversering af den antikoagulerende effekt er påkrævet, er det specifikke reverseringsmiddel (idarucizumab) til dabigatran tilgængeligt til voksne patienter. Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter. Hæmodialyse kan fjerne dabigatran.

Hvis man afbryder behandlingen med dabigatran, udsætter man patienterne for den trombotiske risiko ved deres 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. En operation/indgreb bør om muligt udskydes til mindst 12 timer efter den sidste dosis. Hvis operationen ikke kan udskydes, kan risikoen for blødning øges. Denne risiko for blødning bør afvejes i forhold til, hvor meget indgrebet haster.

### Elektiv kirurgi

Hvis det er muligt, bør dabigatranetexilat seponeres mindst 24 timer før invasive eller kirurgiske procedurer. Hos patienter med højere risiko for blødning eller ved større operationer, hvor fuldstændig hæmostase kan være påkrævet, bør man overveje at stoppe med dabigatranetexilat 2- 4 dage før operationen.

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

**Tabel 6: Regler for seponering før invasive eller kirurgiske procedurer for voksne patienter.**

Nyrefunktion (CrCL i ml/min)	Anslået halveringstid (timer)	Dabigatranetexilat bør stoppes før elektiv kirurgi.	
		Høj risiko for blødning eller større operation	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)

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

**Tabel 7: Regler for seponering før invasive eller kirurgiske procedurer hos pædiatriske patienter.**

Nyrefunktion (eGFR i mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	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).

### Spinalanæstesi/epiduralanæstesi/lumbalpunktur

Procedurer som spinalanæstesi kan kræve fuldstændig hæmostatisk funktion.

Risikoen for spinal eller epidural hæmatom kan øges i tilfælde af traumatisk eller gentagen punktering og ved langvarig brug af epiduralkateter. Efter fjernelse af et kateter skal der gå mindst 2 timer, før den første dosis dabigatranetexilat administreres. Disse patienter kræver hyppig observation for neurologiske tegn og symptomer på spinal eller epidural hæmatom.



### Postoperativ fase

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

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

### Patienter med høj kirurgisk dødelighedsrisiko og med iboende risikofaktorer for tromboemboliske hændelser

Der er begrænsede effekt- og sikkerhedsdata for dabigatranetexilat til rådighed for disse patienter, og de bør derfor behandles med forsigtighed.

### Nedsat leverfunktion

Patienter med forhøjede leverenzymmer > 2 ULN blev ekskluderet i hovedundersøgelserne. Der foreligger ingen behandlingserfaring for denne subpopulation af patienter, og derfor anbefales brugen af dabigatranetexilat ikke til denne population. Nedsat leverfunktion eller leversygdom, der forventes at have indflydelse på overlevelsen, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

### Interaktion med P-gp-induktorer

Samtidig administration af P-gp-induktorer forventes at resultere i nedsatte plasmakoncentrationer af dabigatran og bør undgås (se pkt. 4.5 og 5.2).

### Patienter med antiphospholipid-syndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAC), herunder dabigatranetexilat, anbefales ikke til patienter med trombose i anamnesen, som er diagnosticeret med antifosfolipidsyndrom. Især for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer), kan behandling med DOACs være forbundet med en øget frekvens af tilbagevendende trombotiske hændelser sammenlignet med vitamin K-antagonistbehandling.

### Myokardieinfarkt (MI)

I fase III-undersøgelsen RE-LY (SPAF, se afsnit 5.1) var den samlede MI-rate på 0,82, 0,81 og 0,8. 0,64 % / år for henholdsvis dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt, dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt og warfarin, en stigning i den relative risiko for dabigatran på 29 % og 27 % sammenlignet med warfarin. Uanset behandling blev den højeste absolutte risiko for MI set i følgende undergrupper med lignende relativ risiko: patienter med tidligere MI, patienter  $\geq 65$  år med enten diabetes eller koronararteriesygdom, patienter med venstre ventrikels uddrivningsfraktion < 40 % og patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Desuden blev der set en højere risiko for MI hos patienter, der samtidig tog ASA plus clopidogrel eller clopidogrel alene.

I de tre aktive kontrollerede DVT/PE fase III-undersøgelser blev der rapporteret en højere forekomst af MI hos patienter, der fik dabigatranetexilat, end hos dem, der fik warfarin: 0,4% vs. 0,2% i de kortvarige RE-COVER og RE-COVER II-undersøgelser; og 0,8% vs. 0,1% i den langvarige RE-MEDY-undersøgelse. Stigningen var statistisk signifikant i dette studie ( $p=0,022$ ).

I RE-SONATE-undersøgelsen, som sammenlignede dabigatranetexilat med placebo, var MI-frekvensen 0,1%.

for patienter, der fik dabigatranetexilat, og 0,2 % for patienter, der fik placebo.

### Aktive kræftpatienter (DVT/PE, pædiatrisk VTE)

Effekten og sikkerheden er ikke blevet fastslået for DVT/PE-patienter med aktiv cancer. Der er begrænsede data om effekt og sikkerhed for pædiatriske patienter med aktiv cancer.

#### Pædiatrisk population

For nogle meget specifikke pædiatriske patienter, f.eks. patienter med tyndtarmssygdomme, hvor absorptionen kan være påvirket, bør man overveje at bruge et antikoagulerende middel med parenteral indgivelsesvej.

### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

#### Interaktioner mellem transportører

Dabigatranetexilat er et substrat for efflux-transporteren P-gp. Samtidig administration af P-gp-hæmmere (se tabel 8) forventes at resultere i øgede plasmakoncentrationer af dabigatran.

Hvis ikke andet er specifikt beskrevet, er tæt klinisk overvågning (for tegn på blødning eller anæmi) påkrævet, når dabigatran administreres sammen med stærke P-gp-hæmmere. Dosisreduktioner kan være påkrævet i kombination med nogle P-gp-hæmmere (se afsnit 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

**Tabel 8: Interaktioner med transportører.**

<u>P-gp-hæmmere</u>	
<i>Samtidig brug kontraindiceret (se afsnit 4.3)</i>	
Ketoconazol	Ketoconazol øgede de samlede $AUC_{0-\infty}$ og $C_{max}$ -værdier for dabigatran med 2,38 gange og 2,35 gange efter en enkelt oral dosis på 400 mg, og med henholdsvis 2,53 gange og 2,49 gange efter flere orale doseringer af 400 mg ketoconazol én gang dagligt.
Dronedaron	Når dabigatranetexilat og dronedaron blev givet på samme tid, var det totale $AUC_{0-\infty}$ - og $C_{max}$ -værdierne for dabigatran steg med henholdsvis ca. 2,4 gange og 2,3 gange efter flere doser af 400 mg dronedaron bid og med henholdsvis ca. 2,1 gange og 1,9 gange efter en enkelt dosis på 400 mg.
Itraconazol, Cyclosporin	Baseret på <i>in vitro</i> -resultater kan man forvente en lignende effekt som med ketoconazol.
Glecaprevir / pibrentasvir	Samtidig brug af dabigatranetexilat med den faste dosis-kombination af P-gp-hæmmere glecaprevir/pibrentasvir har vist sig at øge eksponeringen af dabigatran og kan øge risikoen for blødning.
<u>Samtidig brug anbefales ikke</u>	
Tacrolimus	Tacrolimus har <i>in vitro</i> vist sig at have et lignende niveau af hæmmende effekt på P-gp som den, der ses med itraconazol og ciclosporin. Dabigatranetexilat er ikke blevet klinisk undersøgt sammen med tacrolimus. Der er dog begrænsede kliniske data med et andet P-gp-substrat (everolimus) tyder på, at hæmningen af P-gp med tacrolimus er svagere end den, der observeres med stærke P-gp-hæmmere.
<u>Forsigtighedsregler ved samtidig brug (se afsnit 4.2 og 4.4)</u>	

Verapamil	<p>Når dabigatranetexilat (150 mg) blev administreret samtidig med oral verapamil, blev <math>C_{max}</math> og AUC for dabigatran blev øget, men størrelsen af denne ændring varierer afhængigt af tidspunktet for administrationen og formuleringen af verapamil (se pkt. 4.2 og 4.4).</p> <p>Den største stigning i eksponeringen for dabigatran blev observeret med den første dosis af en verapamil-formulering med øjeblikkelig frigivelse, der blev givet en time før indtagelsen af dabigatranetexilat (stigning i <math>C_{max}</math> med ca. 2,8 gange og AUC med ca. 2,5-fold). Effekten blev gradvist reduceret ved administration af en formulering med forlænget frigivelse (stigning i <math>C_{max}</math> med ca. 1,9 gange og AUC med ca. 1,7-fold) eller administration af flere doser verapamil (stigning i <math>C_{max}</math> på ca. 1,6-fold og AUC ca. 1,5-fold).</p> <p>Der blev ikke observeret nogen meningsfuld interaktion, når verapamil blev givet 2 timer efter dabigatranetexilat (stigning af <math>C_{max}</math> med ca. 1,1 gange og AUC med ca. 1,2 gange). Dette forklares ved, at dabigatran er færdigabsorberet efter 2 timer.</p>
Amiodaron	<p>Når dabigatranetexilat blev administreret sammen med en oral enkeltdosis på 600 mg amiodaron, var omfanget og absorptionshastigheden af amiodaron og dets aktive metabolit DEA stort set uændret. Dabigatrans AUC og <math>C_{max}</math> blev øget med henholdsvis ca. 1,6 gange og 1,5 gange. kan potentialet for en interaktion eksistere i flere uger efter seponering af amiodaron (se afsnit 4.2 og 4.4).</p>
Quinidin	<p>Quinidin blev givet som en dosis på 200 mg hver anden time op til en samlet dosis på 1.000 mg. Dabigatranetexilat blev givet to gange dagligt i tre på hinanden følgende dage, den <sup>trede</sup> dag enten med eller uden quinidin. Dabigatrans <math>AUC_{\tau,ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> blev i gennemsnit øget med henholdsvis 1,53 gange og 1,56 gange med samtidig kinidin (se pkt. 4.2 og 4.4).</p>
Clarithromycin	<p>Når clarithromycin (500 mg to gange dagligt) blev administreret sammen med dabigatranetexilat hos raske frivillige, forøgelse af AUC med ca. 1,19 gange og <math>C_{max}</math> med ca. 1,15 gange blev observeret.</p>
Ticagrelor	<p>Når en enkeltdosis på 75 mg dabigatranetexilat blev administreret samtidig med samtidig med en loading-dosis på 180 mg ticagrelor, blev AUC og <math>C_{max}</math> for dabigatran øget med henholdsvis 1,73 gange og 1,95 gange. Efter flere doser af ticagrelor 90 mg b.i.d. er stigningen i dabigatraneksponeringen 1,56 gange og 1,46 gange for henholdsvis <math>C_{max}</math> og AUC.</p> <p>Samtidig administration af en startdosis på 180 mg ticagrelor og 110 mg dabigatranetexilat (i steady state) øgede dabigatran <math>AUC_{\tau,ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> med henholdsvis 1,49 gange og 1,65 gange sammenlignet med dabigatranetexilat, der blev givet alene. Når en loadingdosis på 180 mg ticagrelor blev givet 2 timer efter 110 mg dabigatranetexilat (i steady state), blev stigningen i dabigatran <math>AUC_{\tau,ss}</math> og <math>C_{max,ss}</math> reduceret til henholdsvis 1,27 gange og 1,23 gange sammenlignet med dabigatranetexilat givet alene. Denne forskudte indtagelse er den anbefalede administration ved opstart af ticagrelor med en loading-dosis.</p> <p>Samtidig administration af 90 mg ticagrelor b.i.d. (vedligeholdelsesdosis) med 110 mg dabigatranetexilat øgede den justerede <math>AUC_{\tau,ss}</math> og <math>C_{max}</math> for dabigatran. 1,26 gange og 1,29 gange sammenlignet med dabigatranetexilat, der blev givet alene.</p>
Posaconazol	<p>Posaconazol hæmmer også P-gp til en vis grad, men er ikke blevet klinisk undersøgt. Der skal udvises forsigtighed, når dabigatranetexilat administreres sammen med posaconazol.</p>

<b>P-gp-induktorer</b>	
<i>Samtidig brug bør undgås.</i>	
f.eks. rifampicin, Perikon (Hypericum perforatum), carbamazepin eller phenytoin	Samtidig administration forventes at resultere i et fald i dabigatran koncentrationer.  Prædosering af sondeinduceren rifampicin i en dosis på 600 mg én gang dagligt i 7 dage reducerede den totale dabigatran-peak og den totale eksponering med henholdsvis 65,5 % og 67 %. Den inducerende effekt blev mindsket, hvilket resulterede i en dabigatraneksponering tæt på referencen på dag 7 efter ophør af rifampicinbehandling. biotilgængeligheden efter yderligere 7 dage.
<b>Proteasehæmmere såsom ritonavir</b>	
<i>Samtidig brug anbefales ikke</i>	
f.eks. ritonavir og dens kombinationer med andre proteaser hæmmere	Disse påvirker P-gp (enten som hæmmere eller som inducere). De er ikke blevet undersøgt og anbefales derfor ikke til samtidig behandling med dabigatranetexilat.
<b>P-gp-substrat</b>	
Digoxin	I et studie med 24 raske forsøgspersoner, hvor dabigatranetexilat blev administreret sammen med digoxin, blev der ikke observeret ændringer i digoxin eller klinisk relevante ændringer i dabigatraneksponeringen.

#### Antikoagulantia og lægemidler mod trombocyttaggregation

Der er ingen eller kun begrænset erfaring med følgende behandlinger, som kan øge risikoen for blødning, når de anvendes sammen med dabigatranetexilat: antikoagulantia såsom ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (LMWH) og heparinderivater (fondaparinux, desirudin), trombolytiske lægemidler og vitamin K-antagonister, rivaroxaban eller andre orale antikoagulantia (se afsnit 4.3) og trombocyttaggregationshæmmende lægemidler såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, ticlopin, prasugrel, ticagrelor, dextran og sulfinpyrin.3), og lægemidler mod trombocyttaggregation såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, ticlopidin, prasugrel, ticagrelor, dextran og sulfinpyrazon (se pkt. 4.4).

Fra data indsamlet i fase III-undersøgelsen RE-LY (se pkt. 5.1) blev det observeret, at samtidig brug af andre orale eller parenterale antikoagulantia øger frekvensen af større blødninger med både dabigatranetexilat og warfarin med ca. 2,5 gange, hovedsageligt relateret til situationer, hvor der skiftes fra et antikoagulantia til et andet (se pkt. 4.3). Desuden fordoblede samtidig brug af trombocytthæmmere, ASA eller clopidogrel omtrent frekvensen af større blødninger med både dabigatranetexilat og warfarin (se pkt. 4.4).

UFH kan administreres i doser, der er nødvendige for at holde et centralt venekateter eller arteriekateter åbent eller under kateterablation for atrieflimren (se afsnit 4.3).

**Tabel 9: Interaktioner med antikoagulantia og lægemidler mod trombocyttaggregation.**

NSAID'er	NSAID'er givet til kortvarig analgesi har vist sig ikke at være forbundet med øget blødningsrisiko, når de gives sammen med dabigatranetexilat. Ved kronisk brug i RE-LY-undersøgelsen øgede NSAID risikoen for blødning med ca. 50 % for både dabigatranetexilat og warfarin.
----------	--

Clopidogrel	Hos unge, raske, frivillige mænd blev samtidig administration af dabigatran etexilat og clopidogrel resulterede ikke i yderligere forlængelse af kapillærblødningstiden sammenlignet med clopidogrel som monoterapi. Desuden forblev dabigatrans $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ og koagulationsmålene for dabigatrans effekt eller hæmningen af trombocyttaggregationen som mål for clopidogrels effekt stort set uændrede, når man sammenlignede kombinationsbehandlingen med de respektive mono-behandlinger. Med en loading-dosis på 300 mg eller 600 mg clopidogrel, dabigatran $AUC_{\tau,ss}$ og $C_{max,ss}$ blev øget med ca. 30- 40 % (se pkt. 4.4).
ASA	Samtidig administration af ASA og 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt kan øge risiko for blødning fra 12 % til 18 % og 24 % med henholdsvis 81 mg og 325 mg ASA (se afsnit 4.4).
LMWH	Den samtidige brug af LMWH'er, såsom enoxaparin og dabigatranetexilat, er ikke blevet specifikt undersøgt. Efter skift fra 3-dages behandling med 40 mg enoxaparin s.c. én gang dagligt, var eksponeringen for dabigatran 24 timer efter den sidste dosis enoxaparin en smule lavere end efter administration af dabigatranetexilat (enkelt-dosis på 220 mg) alene. En højere anti-FXa/FIIa-aktivitet blev observeret efter administration af dabigatranetexilat med enoxaparin-forbehandling sammenlignet med den efter behandling med dabigatranetexilat alene. Dette anses for at skyldes carry-over-effekten af enoxaparin-behandlingen og anses ikke for at være klinisk relevant. Andre dabigatran-relaterede antikoagulationstests blev ikke ændret signifikant ved forbehandling med enoxaparin.

#### Andre interaktioner

**Tabel 10: Andre interaktioner.**

<u>Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller selektive serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er)</u>	
SSRI'er, SNRI'er	SSRI og SNRI øgede risikoen for blødning i RE-LY i alle behandlingsgrupper,
<u>Stoffer, der påvirker gastrisk pH</u>	
Pantoprazol	Når dabigatranetexilat blev administreret sammen med pantoprazol, blev der observeret et fald i AUC for dabigatran på ca. 30 %. Pantoprazol og andre protonpumpehæmmere (PPI) blev administreret sammen med dabigatranetexilat i kliniske studier, og samtidig PPI-behandling så ikke ud til at reducere effekten af dabigatranetexilat.
Ranitidin	Ranitidinadministration sammen med dabigatranetexilat havde ingen klinisk relevant effekt på omfanget af absorptionen af dabigatran.

#### Interaktioner forbundet med dabigatranetexilat og dabigatrans metaboliske profil

Dabigatranetexilat og dabigatran metaboliseres ikke af cytokrom P450-systemet og har ingen *in vitro*-effekter på humane cytokrom P450-enzymet. Derfor forventes der ikke relaterede lægemiddelinteraktioner med dabigatran.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun blevet udført på voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fødedygtige alder

Kvinder i den fødedygtige alder bør undgå graviditet under behandling med dabigatranetexilat.

### Graviditet

Der er begrænset mængde data fra brugen af dabigatranetexilat hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. dabigatranetexilat bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

### Amning

Der er ingen kliniske data om effekten af dabigatran på spædbørn under amning. Amning bør afbrydes under behandling med dabigatranetexilat.

### Fertilitet

Ingen tilgængelige data for mennesker.

I dyreforsøg blev der observeret en effekt på hunlig fertilitet i form af et fald i implantationer og en stigning i præimplantationstab ved 70 mg/kg (svarende til et 5 gange højere plasmaeksponeringsniveau sammenlignet med patienter). Der blev ikke observeret andre effekter på kvindelig fertilitet. Der var ingen indflydelse på mandlig fertilitet. Ved doser, der var toksiske for mødrene (svarende til et 5-10 gange højere plasmaeksponeringsniveau i forhold til patienter), blev der observeret et fald i fostrets kropsvægt og embryoføtale levedygtighed sammen med en stigning i føtale variationer hos rotter og kaniner. I det præ- og postnatale studie blev der observeret en stigning i fosterdødeligheden ved doser, der var toksiske for mødrene (en dosis, der svarer til et plasmaeksponeringsniveau, der er 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**

### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Dabigatranetexilat er blevet evalueret i kliniske studier hos i alt ca. 64.000 patienter, hvoraf ca. 35.000 patienter blev behandlet med dabigatranetexilat. I alt 22% af patienterne med atrieflimren, der blev behandlet for at forebygge slagtilfælde og systemisk emboli (langtidsbehandling i op til 3 år), 14% af patienterne, der blev behandlet for DVT/PE, og 15% af patienterne, der blev behandlet for at forebygge DVT/PE, oplevede bivirkninger.

De hyppigst rapporterede hændelser er blødninger, som forekommer hos ca. 16,6 % af patienter med atrieflimren, der langtidsbehandles med henblik på forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli, og hos 14,4 % af voksne patienter, der behandles for DVT/PE. Desuden opstod der blødninger hos 19,4 % af patienterne i RE-MEDY-undersøgelsen af DVT/PE-forebyggelse (voksne patienter) og hos 10,5 % af patienterne i RE-SONATE-undersøgelsen af DVT/PE-forebyggelse (voksne patienter).

Da patientpopulationerne, der behandles i de tre indikationer, ikke er sammenlignelige, og blødningshændelserne er fordelt over flere systemorganklasser (SOC), er en sammenfattende beskrivelse af større og eventuelle blødninger opdelt efter indikation og findes i tabel 12- 15 nedenfor.

Selvom hyppigheden er lav i kliniske studier, kan der forekomme større eller alvorlige blødninger, og uanset hvor de opstår, kan de føre til invaliderende, livstruende eller endda dødelige udfald.

### Tabuleret liste over bivirkninger

Tabel 11 viser de bivirkninger, der er identificeret i undersøgelser og data efter markedsføring i indikationen forebyggelse af tromboembolisk slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren, DVT/PE-behandling og DVT/PE-forebyggelse. De er rangeret under overskrifterne System Organ Class (SOC) og hyppighed ved hjælp af følgende konvention: 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 de tilgængelige data).

**Tabel 11: Bivirkninger.**

SOC / Foretrukket term.	Frekvens	
	Forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren	DVT/PE-behandling og DVT/PE-forebyggelse
Blod- og lymfesystemet		
Anæmi	Fælles	Ualmindelig
Hæmoglobinet er faldet	Ualmindelig	Ikke kendt
Trombocytopeni	Ualmindelig	Sjælden
Hæmatokrit faldt	Sjælden	Ikke kendt
Neutropeni	Ikke kendt	Ikke kendt
Agranulocytose	Ikke kendt	Ikke kendt
Immunsystemet		
Overfølsomhed over for	Ualmindelig	Ualmindelig
Udslæt	Ualmindelig	Ualmindelig
Pruritus	Ualmindelig	Ualmindelig
Anafylaktisk reaktion	Sjælden	Sjælden
Angioødem	Sjælden	Sjælden
Urticaria	Sjælden	Sjælden
Bronkospasme	Ikke kendt	Ikke kendt
Nervesystemet		
Intrakranielt blødning	Ualmindelig	Sjælden
Vaskulære sygdomme		
Hæmatom	Ualmindelig	Ualmindelig
Blødning	Ualmindelig	Ualmindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Epistaxis	Fælles	Fælles
Hæmoptyse	Ualmindelig	Ualmindelig
Mave-tarm-kanalen		
Gastrointestinal blødning	Fælles	Fælles
Mavesmerter	Fælles	Ualmindelig
Diarré	Fælles	Ualmindelig
Dyspepsi	Fælles	Fælles
Kvalme	Fælles	Ualmindelig
Rektal blødning	Ualmindelig	Fælles
Hæmorrhoidblødning	Ualmindelig	Ualmindelig
Sår i mave-tarmkanalen, herunder Mavesår i spiserøret	Ualmindelig	Ualmindelig
Gastroesofagitis	Ualmindelig	Ualmindelig
Gastroesophageal refluxsygdom	Ualmindelig	Ualmindelig
Opkastning	Ualmindelig	Ualmindelig
Dysfagi	Ualmindelig	Sjælden
Lever og galdeveje		

Unormal leverfunktion/ Leverfunktionstest unormal	Ualmindelig	Ualmindelig
Alanin-aminotransferase øget	Ualmindelig	Ualmindelig
Aspartataminotransferase øget	Ualmindelig	Ualmindelig
Forhøjet leverenzym	Sjælden	Ualmindelig
Hyperbilirubinæmi	Sjælden	Ikke kendt
Hud og subkutane væv		
Blødning i huden	Fælles	Fælles
Alopecia	Ikke kendt	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Hæmarthrose	Sjælden	Ualmindelig
Nyrer og urinveje		
Genitourologisk blødning, herunder hæmaturi	Fælles	Fælles
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Blødning på injektionsstedet	Sjælden	Sjælden
Blødning på kateterstedet	Sjælden	Sjælden
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		
Traumatisk blødning	Sjælden	Ualmindelig
Blødning på indstiksstedet	Sjælden	Sjælden

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Blødningsreaktioner*

På grund af den farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af dabigatranetexilat være forbundet med en øget risiko for okkult eller åbenlys blødning fra ethvert væv eller organ. Tegn, symptomer og sværhedsgrad (herunder dødelig udgang) vil variere afhængigt af blødningens og/eller anæmiens placering og grad eller omfang. I de kliniske studier blev blødninger fra slimhinder (f.eks. gastrointestinale, genitourinære) set hyppigere under langtidsbehandling med dabigatranetexilat sammenlignet med VKA-behandling. Ud over tilstrækkelig klinisk overvågning er laboratorietestning af hæmoglobin/hæmatokrit derfor af værdi for at opdage okkulte blødninger. Risikoen for blødninger kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. patienter med moderat nedsat nyrefunktion og/eller samtidig behandling, der påvirker hæmostasen eller stærke P-gp-hæmmere (se pkt. 4.4 Blødningsrisiko). Hæmoragiske komplikationer kan vise sig som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt chok.

Kendte blødningskomplikationer såsom kompartmentsyndrom og akut nyresvigt på grund af hypoperfusion og antikoagulant-relateret nefropati hos patienter med prædisponerende risikofaktorer er blevet rapporteret for dabigatranetexilat. Derfor skal muligheden for blødning tages i betragtning ved evaluering af tilstanden hos enhver antikoaguleret patient. Til voksne patienter er der et specifikt reverseringsmiddel for dabigatran, idarucizumab, til rådighed i tilfælde af ukontrollabel blødning (se pkt. 4.9).

*Forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer (SPAF)*

Tabel 12 viser blødningshændelser fordelt på større og alle blødninger i det pivotale studie, der tester forebyggelse af tromboembolisk slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.

**Tabel 12: Blødningshændelser i et studie, der testede forebyggelse af tromboembolisk slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med atrieflimren.**



	<b>Dabigatran etexilate 110 mg to gange dagligt</b>	<b>Dabigatran etexilat 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>
Forsøgspersoner randomiseret	6 015	6 076	6 022
Større blødninger	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Intrakraniel blødning	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
GI-blødning	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Dødelig blødning	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Mindre blødninger	1 566 (13.16 %)	1 787 (14.85 %)	1 931 (16.37 %)
Enhver blødning	1 759 (14.78 %)	1 997 (16.60 %)	2 169 (18.39 %)

Forsøgspersoner randomiseret til dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt eller 150 mg to gange dagligt havde en signifikant lavere risiko for livstruende blødninger og intrakranielle blødninger sammenlignet med warfarin [ $p < 0,05$ ]. Begge dosisstyrker af dabigatranetexilat havde også en statistisk signifikant lavere total blødningsrate. Forsøgspersoner randomiseret til 110 mg dabigatranetexilat to gange dagligt havde en signifikant lavere risiko for større blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 0,81 [ $p=0,0027$ ]). Forsøgspersoner randomiseret til 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt havde en signifikant højere risiko for større gastrointestinale blødninger sammenlignet med warfarin (hazard ratio 1,48 [ $p=0,0005$ ]). Denne effekt blev primært set hos patienter  $\geq 75$  år. Den kliniske fordel ved dabigatran med hensyn til forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli og nedsat risiko for ICH sammenlignet med warfarin bevares på tværs af individuelle undergrupper, f.eks. nedsat nyrefunktion, alder, samtidig brug af lægemidler som f.eks. antiblodplademidler eller P-gp-hæmmere. Mens visse patientundergrupper har en øget risiko for større blødninger, når de behandles med et antikoagulerende middel, skyldes den overskydende blødningsrisiko for dabigatran gastrointestinale blødninger, som typisk ses inden for de første 3- 6 måneder efter påbegyndelse af behandling med dabigatranetexilat.

*Behandling af DVT og lungeemboli samt forebyggelse af tilbagevendende DVT og lungeemboli hos voksne (DVT/PE-behandling)*

Tabel 13 viser blødningshændelser i de poolede pivotale studier RE-COVER og RE-COVER II, der testede behandlingen af DVT og PE. I de poolede studier var de primære sikkerhedsmål for større blødninger, større eller klinisk relevante blødninger og enhver blødning signifikant lavere end warfarin ved et nominelt alfa-niveau på 5 %.

**Tabel 13: Blødningshændelser i studierne RE-COVER og RE-COVER II, der testede behandlingen af DVT og PE.**

	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Hazard ratio vs. warfarin (95% konfidensinterval)</b>
Patienter inkluderet i sikkerhed	2 456	2 462	
Større blødninger	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)
Større gastrointestinal	10 (0.4 %)	12 (0.5 %)	0.83 (0.36, 1.93)
Livstruende Bløder	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)	0.66 (0.19, 2.36)
Større blødninger hændelser/klinisk relevante blødninger	109 (4.4 %)	189 (7.7 %)	0.56 (0.45, 0.71)
Enhver blødning	354 (14.4 %)	503 (20.4 %)	0.67 (0.59, 0.77)

Enhver gastrointestinal	70 (2.9 %)	55 (2.2 %)	1.27 (0.90, 1.82)
-------------------------	------------	------------	-------------------

Blødningshændelser for begge behandlinger tælles fra det første indtag af dabigatranetexilat eller warfarin, efter at den parenterale behandling er blevet afbrudt (kun oral behandlingsperiode). Dette inkluderer alle blødningshændelser, som opstod under behandling med dabigatranetexilat. Alle blødningshændelser, der opstod under warfarinbehandling, er inkluderet, bortset fra dem, der opstod i overlappingsperioden mellem warfarin- og parenteralbehandling.

Tabel 14 viser blødningshændelser i det pivotale studie RE-MEDY, der testede forebyggelse af DVT og PE. Nogle blødningshændelser (MBE'er/CRBE'er; enhver blødning) var signifikant lavere ved et nominelt alfa-niveau på 5% hos patienter, der fik dabigatranetexilat, sammenlignet med dem, der fik warfarin.

**Tabel 14: Blødningshændelser i RE-MEDY-forsøget med forebyggelse af DVT og PE.**

	Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt	Warfarin	Hazard ratio vs. warfarin (95% konfidensinterval)
Behandlede patienter	1 430	1 426	
Større blødningshændelser	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Intrakraniel blødning	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	Kan ikke
Større gastrointestinal	4 (0.3%)	8 (0.5%)	Kan ikke
Livstruende Bløder	1 (0.1 %)	3 (0.2 %)	Kan ikke beregnes*
Større blødning /klinisk relevante blødninger	80 (5.6 %)	145 (10.2 %)	0.55 ( 0.41, 0.72)
Enhver blødning	278 (19.4 %)	373 (26.2 %)	0.71 (0.61, 0.83)
Eventuelle	45 (3.1%)	32 (2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)

\*HR kan ikke estimeres, da der ikke er nogen hændelse i nogen af kohorterne/behandlingerne

Tabel 15 viser blødningshændelser i det pivotale studie RE-SONATE, der testede forebyggelse af DVT og PE. Frekvensen af kombinationen af MBE'er/CRBE'er og frekvensen af enhver blødning var signifikant lavere ved et nominelt alfa-niveau på 5 % hos patienter, der fik placebo, sammenlignet med dem, der fik dabigatranetexilat.

**Tabel 15: Blødningshændelser i RE-SONATE-forsøget med forebyggelse af DVT og PE.**

	Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt	Placebo	Hazard ratio vs. placebo (95% konfidensint n)
Behandlede patienter	6	6	
Større blødningshændelser	2 (0.3 %)	0	Ikke beregneli
Intrakraniel blødning	0	0	Ikke beregneli
Større gastrointestinal	2 (0.3%)	0	Ikke beregneli
Livstruende bløder	0	0	Ikke beregneli

Større blødningshændelse/kli	36 (5.3 %)	13 (2.0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Enhver blødning	72 (10.5 %)	40 (6.1 %)	1.77 (1.20, 2.46)
Eventuelle	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46, 13.1)

\*HR kan ikke estimeres, da der ikke er nogen hændelse i nogen af behandlingerne

### Agranulocytose og neutropeni

Agranulocytose og neutropeni er blevet rapporteret meget sjældent ved brug af dabigatranetexilat efter godkendelsen. Da bivirkningerne er rapporteret i forbindelse med overvågning efter markedsføring fra en population af usikker størrelse, er det ikke muligt at bestemme deres hyppighed pålideligt. Rapporteringsraten blev estimeret til 7 hændelser pr. 1 million patientår for agranulocytose og 5 hændelser pr. 1 million patientår for neutropeni.

### Pædiatrisk befolkning

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

Overordnet 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 mod VTE og til forebyggelse af tilbagevendende VTE, bivirkninger.

### Tabuleret liste over bivirkninger

Tabel 16 viser de identificerede bivirkninger fra studierne i behandlingen af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter. De er rangeret under overskrifterne System Organ

Klasse (SOC) og hyppighed med følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ualmindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

**Tabel 16: Bivirkninger.**

SOC / Foretrukket term.	Frekvens
	Behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter
Nlod- og lymfesystemet	
Anæmi	Fælles
Hæmoglobinet er faldet	Ualmindelig
Trombocytopeni	Fælles
Hæmatokrit faldt	Ualmindelig
Neutropeni	Ualmindelig
Agranulocytose	Ikke kendt
Immunsystemet	
Overfølsomhed over for lægemidler	Ualmindelig
Udslæt	Fælles
Pruritus	Ualmindelig
Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
Angioødem	Ikke kendt
Urticaria	Fælles
Bronkospasme	Ikke kendt
Nervesystemet	

Intrakraniel blødning	Ualmindelig
Vaskulære sygdomme	
Hæmatom	Fælles
Blødning	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	
Epistaxis	Fælles
Hæmoptyse	Ualmindelig
Mave-tarm-kanalen	
Gastrointestinal blødning	Ualmindelig
Mavesmerter	Ualmindelig
Diarré	Fælles
Dyspepsi	Fælles
Kvalme	Fælles
Rektal blødning	Ualmindelig
Hæmorideblødning	Ikke kendt
Sår i mave-tarmkanalen, herunder Mavesår i spiserøret	Ikke kendt
Gastroøsofagitis	Ualmindelig
Gastroøsofageal refluks sygdom	Fælles
Opkastning	Fælles
Dysfagi	Ualmindelig
Lever og galdeveje	
Unormal leverfunktion/ Lever funktion Test unormal	Ikke kendt
Forhøjet alaninaminotransferase	Ualmindelig
Aspartataminotransferase øget	Ualmindelig
Forhøjet leverenzym	Fælles
Hyperbilirubinæmi	Ualmindelig
Hud og subkutane væv	
Blødning i huden	Ualmindelig
Alopecia	Fælles
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Hæmartrose	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	
Genitourologisk blødning, herunder hæmaturi	Ualmindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Blødning på injektionsstedet	Ikke kendt
Blødning på kateterstedet	Ikke kendt
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Traumatisk blødning	Ualmindelig
Blødning på indstikstedet	Ikke kendt

### Blødningsreaktioner

I de to fase III-undersøgelser med indikationen behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter havde i alt 7 patienter (2,1%) en større blødningshændelse, 5 patienter (1,5%) en klinisk relevant ikke-større blødningshændelse og 75 patienter (22,9%) en mindre blødningshændelse. Hyppigheden af blødningshændelser var generelt højere i 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%). Større eller alvorlige blødninger, uanset lokalisation, kan føre til invaliderende, livstruende eller endda dødelige udfald.

### 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

Dabigatranetexilat-doser ud over de anbefalede udsætter patienten for øget risiko for blødning.

I tilfælde af mistanke om overdosering kan koagulationstest hjælpe med at bestemme en blødningsrisiko (se afsnit 4.4 og 5.1). En kalibreret kvantitativ dTT-test eller gentagne dTT-målinger gør det muligt at forudsige, hvornår bestemte dabigatran-niveauer vil blive nået (se afsnit 5.1), også hvis der er iværksat yderligere foranstaltninger, f.eks. dialyse.

Overdreven antikoagulation kan kræve afbrydelse af behandlingen med dabigatranetexilat. Da dabigatran overvejende udskilles via nyrerne, skal der opretholdes tilstrækkelig diurese. Da proteinbindingen er lav, kan dabigatran dialyseres; der er begrænset klinisk erfaring til at demonstrere anvendeligheden af denne fremgangsmåde i kliniske studier (se afsnit 5.2).

### Håndtering af blødningskomplikationer

I tilfælde af hæmorrhagiske komplikationer skal behandlingen med dabigatranetexilat afbrydes, og kilden til blødningen skal undersøges. Afhængig af den kliniske situation bør passende understøttende behandling, såsom kirurgisk hæmostase og udskiftning af blodvolumen, foretages efter den ordinerendes skøn.

Til voksne patienter i situationer, hvor hurtig reversering af den antikoagulerende effekt af dabigatran er påkrævet, er det specifikke reverseringsmiddel (idarucizumab), der antagoniserer den farmakodynamiske effekt af dabigatran, tilgængeligt. Effekten og sikkerheden af idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.4).

Koagulationsfaktorkoncentrater (aktiverede eller ikke-aktiverede) eller rekombinant faktor VIIa kan tages i betragtning. Der er nogle eksperimentelle beviser, der understøtter disse lægemidlers rolle i at vende den antikoagulerende virkning af dabigatran, men data om deres anvendelighed i kliniske sammenhænge og også om den mulige risiko for rebound-tromboemboli er meget begrænset. Koagulationstests kan blive upålidelige efter administration af foreslåede koagulationsfaktorkoncentrater. Der bør udvises forsigtighed ved fortolkning af disse tests. Det bør også overvejes at give trombocyt koncentrater i tilfælde, hvor der er trombocytopeni, eller hvor der er anvendt langtidsvirkende trombocyt hæmmende lægemidler. Al symptomatisk behandling bør gives efter lægens skøn.

Afhængigt af den lokale tilgængelighed bør man overveje at konsultere en koagulationsekspert i tilfælde af større blødninger.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler, direkte trombinhæmmere, ATC-kode: B01AE07.

### Virkningsmekanisme

Dabigatranetexilat er et lille molekylært prodrug, som ikke udviser nogen farmakologisk aktivitet. Efter oral administration absorberes dabigatranetexilat hurtigt og omdannes til dabigatran ved esterase-katalyseret hydrolyse i plasma og i leveren. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel direkte

trombinhæmmer og er det vigtigste aktive princip i plasma.

Da trombin (serinprotease) muliggør omdannelsen af fibrinogen til fibrin under koagulationskaskaden, forhindrer dets hæmning udviklingen af tromber. Dabigatran hæmmer fri thrombin, fibrinbundet thrombin og thrombininduceret blodpladeaggregering.

### Farmakodynamisk virkning

*In vivo* og *ex vivo* dyreforsøg har vist antitrombotisk effekt og antikoagulerende aktivitet af dabigatran efter intravenøs indgift og af dabigatranetexilat efter oral indgift i forskellige dyremodeller for trombose.

Der er en klar sammenhæng mellem plasmakoncentrationen af dabigatran og graden af antikoagulerende effekt baseret på fase II-undersøgelser. Dabigatran forlænger trombintiden (TT), ECT og aPTT.

Den kalibrerede kvantitative fortyndede TT-test (dTT) giver et skøn over plasmakoncentrationen af dabigatran, som kan sammenlignes med de forventede plasmakoncentrationer af dabigatran. Når det kalibrerede dTT-assay giver et plasmakoncentrationsresultat af dabigatran på eller under kvantificeringsgrænsen, bør man overveje et yderligere koagulationsassay som TT, ECT eller aPTT.

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

aPTT-testen er bredt tilgængelig og giver en omtrentlig indikation af den antikoagulationsintensitet, der opnås med dabigatran. Men aPTT-testen har begrænset følsomhed og er ikke egnet til præcis kvantificering af den antikoagulerende effekt, især ved høje plasmakoncentrationer af dabigatran. Selvom høje aPTT-værdier skal fortolkes med forsigtighed, indikerer en høj aPTT-værdi, at patienten er antikoaguleret.

Generelt kan det antages, at disse mål for antikoagulant aktivitet kan afspejle dabigatran-niveauer og kan give vejledning til vurdering af blødningsrisiko, dvs. at overskridelse af den <sup>90</sup>. percentil af dabigatran-dalniveauer eller et koagulationsassay såsom aPTT målt ved dal (for aPTT-tærskler se pkt. 4.4, tabel 5) anses for at være forbundet med en øget risiko for blødning.

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

Steady state geometrisk gennemsnitlig dabigatran peak plasmakoncentration, målt omkring 2 timer efter 150 mg dabigatranetexilat administration to gange dagligt, var 175 ng/mL, med et interval på 117- 275 ng/mL (<sup>25</sup>.- <sup>75</sup>. percentil interval). Den geometriske gennemsnitlige dabigatran-dal-koncentration, målt ved dalen om morgenen ved slutningen af doseringsintervallet (dvs. 12 timer efter 150 mg dabigatran-aftendosis), var i gennemsnit 91,0 ng/mL med et interval på 61,0- 143 ng/mL (<sup>25</sup>.- <sup>75</sup>. percentilinterval).

Til patienter med NVAF, der behandles for at forebygge slagtilfælde og systemisk emboli med 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt,

- Den <sup>90</sup>. percentil af plasmakoncentrationer af dabigatran målt ved dalpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis) var ca. 200 ng/ml,
- en ECT ved lavpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis), forhøjet ca. 3 gange øvre grænse for normal refererer til den observerede <sup>90</sup>. percentil af ECT-forlængelse på 103 sekunder,
- en aPTT-ratio, der er større end 2 gange den øvre grænse for normal (aPTT-forlængelse på ca. 80 sekunder), ved lavpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis) afspejler <sup>90</sup>. percentil af observationer.

### *Behandling af DVT og lungeemboli samt forebyggelse af tilbagevendende DVT og lungeemboli hos voksne (DVT/PE)*

Hos patienter, der blev behandlet for DVT og PE med 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt, var den geometriske gennemsnitlige dal-koncentration af dabigatran, målt inden for 10-16 timer efter

dosis, ved slutningen af doseringsintervallet (dvs. 12 timer efter 150 mg dabigatran aften dosis) 59,7 ng/ml, med et interval på 38,6- 94,5 ng/ml (25<sup>th</sup>- 75<sup>th</sup> percentil interval). Til behandling af DVT og PE, med dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt,

- 90<sup>th</sup> percentilen for plasmakoncentrationer af dabigatran målt ved dalpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis) var ca. 146 ng/ml,
- en ECT ved lavpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis), forhøjet ca. 2,3 gange i forhold til baseline, henviser til den observerede 90<sup>th</sup> percentil af ECT-forlængelse på 74 sekunder,
- 90<sup>th</sup> percentilen for aPTT ved lavpunktet (10- 16 timer efter den foregående dosis) var 62 sekunder, hvilket ville være 1,8 gange sammenlignet med baseline.

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter, der behandles med 150 mg dabigatranetexilat to gange dagligt for at forebygge tilbagevendende DVT og PE.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Etnisk oprindelse*

Der blev ikke observeret klinisk relevante etniske forskelle mellem kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske patienter.

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

Den kliniske dokumentation for effekten af dabigatranetexilat stammer fra RE-LY-undersøgelsen (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), en multicenter, multinational, randomiseret parallelgruppeundersøgelse af to blinde doser af dabigatranetexilat (110 mg og 150 mg to gange dagligt) sammenlignet med open-label warfarin hos patienter med atrieflimren med moderat til høj risiko for slagtilfælde og systemisk emboli. Det primære mål i denne undersøgelse var at fastslå, om dabigatranetexilat var warfarin ikke underlegen med hensyn til at reducere forekomsten af det sammensatte endepunkt slagtilfælde og systemisk emboli. Statistisk overlegenhed blev også analyseret.

I RE-LY-undersøgelsen blev i alt 18.113 patienter randomiseret, med en gennemsnitsalder på 71,5 år og en gennemsnitlig CHADS2-score på 2,1. Patientpopulationen bestod af 64 % mænd, 70 % kaukasier og 16 % asiater. For patienter, der blev randomiseret til warfarin, var den gennemsnitlige procentdel af tid i terapeutisk område (TTR) (INR 2- 3) 64,4 % (median TTR 67 %).

RE-LY-studiet viste, at dabigatranetexilat i en dosis på 110 mg to gange dagligt ikke er bedre end warfarin til forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos personer med atrieflimren, med en reduceret risiko for ICH, total blødning og større blødning. Dosis på 150 mg to gange dagligt reducerer signifikant risikoen for iskæmisk og hæmoragisk slagtilfælde, vaskulær død, ICH og total blødning sammenlignet med warfarin. Frekvensen af større blødninger med denne dosis var sammenlignelig med warfarin. Myokardieinfarkt-frekvensen var en smule højere med dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt og 150 mg to gange dagligt sammenlignet med warfarin (hazard ratio 1,29; p=0,0929 og hazard ratio 1,27; p=0,1240, henholdsvis). Med forbedret monitorering af INR mindskes de observerede fordele ved dabigatranetexilat sammenlignet med warfarin.

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

**Tabel 17: Analyse af første forekomst af slagtilfælde eller systemisk emboli (primært endepunkt) i undersøgelsesperioden i RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilate 110 mg to gange dagligt</b>	<b>Dabigatran etexilat 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>

Forsøgspersoner randomiseret	6 015	6 076	6 022
Slagtilfælde og/eller systemisk			
Forekomst (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Hazard ratio over warfarin (95 % CI)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
p-værdi overlegenhed	p=0.2721	p=0.0001	

% refererer til årlig hændelsesrate

**Tabel 18: Analyse af første forekomst af iskæmisk eller hæmoragisk slagtilfælde i undersøgelsesperioden i RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilate 110 mg to gange dagligt</b>	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>
Forsøgspersoner	6 015	6 076	6 022
Slagtilfælde			
Forekomst (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
p-værdi	0.3553	0.0001	
Systemisk emboli			
Forekomst (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
p-værdi	0.3099	0.1582	
Iskæmisk slagtilfælde			
Forekomst (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
p-værdi	0.3138	0.0351	
Hæmoragisk slagtilfælde			
Forekomst (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
p-værdi	0.0001	< 0.0001	

% refererer til årlig hændelsesrate

**Tabel 19: Analyse af overlevelse af alle årsager og kardiovaskulær overlevelse i undersøgelsesperioden i RE-LY.**

	<b>Dabigatran etexilat 110 mg to gange dagligt</b>	<b>Dabigatran etexilat 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>
Forsøgspersoner	6 015	6 076	6 022
Dødelighed af alle årsager			
Forekomst (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
p-værdi	0.1308	0.0517	
Vaskulær dødelighed			
Forekomst (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)



Hazard ratio vs. warfarin (95 % CI)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
p-værdi	0.2081	0.0430	

% refererer til årlig hændelsesrate

Tabel 20- 21 viser resultaterne af det primære effekt- og sikkerhedsendepunkt i relevante undergrupper: For det primære endepunkt, slagtilfælde og systemisk emboli, blev der ikke identificeret nogen undergrupper (dvs. alder, vægt, køn, nyrefunktion, etnicitet osv.) med et andet risikoforhold sammenlignet med warfarin.

**Tabel 20: Hazard Ratio og 95 % CI for slagtilfælde/systemisk emboli efter undergrupper.**

Slutpunkt	Dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt vs. warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg to 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)

For det primære sikkerhedsendepunkt, større blødninger, var der en interaktion mellem behandlingseffekt og alder. Den relative risiko for blødning med dabigatran sammenlignet med warfarin steg med alderen. Den relative risiko var højest hos patienter ≥ 75 år. Samtidig brug af trombocyt hæmmende ASA eller clopidogrel fordobler omtrent MBE-frekvensen med både dabigatranetexilat og warfarin. Der var ingen signifikant interaktion mellem behandlingseffekterne og undergrupperne af nyrefunktion og CHADS2-score.

**Tabel 21: Hazard Ratio og 95 % CI for større blødninger fordelt på undergrupper.**

Slutpunkt	Dabigatranetexilat 110 mg to gange dagligt vs. warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt vs. warfarin
Alder (år)		
<	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)
≥	1.01 (0.84, 1.23)	1.19 (0.99, 1.43)
≥	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)
≥	0.59 (0.43, 0.82)	0.87 (0.65, 1.17)
AS	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 (Langvarig multicenterforlængelse af dabigatranbehandling hos patienter med atrieflimren, der afsluttede RE-LY-studiet)*

RE-LY-forlængelsesstudiet (RELY-ABLE) gav yderligere sikkerhedsoplysninger for en kohorte af patienter, der fortsatte med den samme dosis dabigatranetexilat som tildelt i RE-LY-studiet. Patienterne var kvalificerede til RELY-ABLE-forsøget, hvis de ikke var stoppet permanent med forsøgsmedicinen på tidspunktet for deres sidste besøg i RE-LY-forsøget. De inkluderede patienter fortsatte med at

modtage den samme dobbeltblinde dabigatranetexilat-dosis, som tilfældigt blev tildelt i RE-LY, i op til 43 måneders opfølgning efter RE-LY (samlet gennemsnitlig opfølgning RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 år). Der blev indskrevet 5.897 patienter, som repræsenterede 49 % af de patienter, der oprindeligt blev tilfældigt tildelt dabigatranetexilat i RE-LY, og 86 % af de RELY-ABLE-egnede patienter.

I løbet af de yderligere 2,5 års behandling i RELY-ABLE, med en maksimal eksponering på over 6 år (samlet eksponering i RELY + RELY-ABLE), blev den langsigtede sikkerhedsprofil for dabigatranetexilat bekræftet for begge testdoser 110 mg b.i.d. og 150 mg b.i.d.. Der blev ikke observeret nye sikkerhedsresultater.

Raterne af udfaldshændelser, herunder større blødninger og andre blødningshændelser, var i overensstemmelse med dem, der blev set i RE-LY.

#### *Data fra ikke-interventionsstudier*

Et ikke-interventionsstudie (GLORIA-AF) indsamlede prospektivt (i sin anden fase) sikkerheds- og effektivitetsdata hos nydiagnosticerede NVAF-patienter på dabigatranetexilat i en virkelig verden. Undersøgelsen omfattede 4.859 patienter på dabigatranetexilat (55% behandlet med 150 mg bid, 43% behandlet med 110 mg bid, 2% behandlet med 75 mg bid). Patienterne blev fulgt op i 2 år. Den gennemsnitlige CHADS<sub>2</sub>- og HAS-BLED-score var henholdsvis 1,9 og 1,2. Den gennemsnitlige behandlingsopfølgningstid var

18,3 måneder. Større blødninger forekom i 0,97 per 100 patientår. Livstruende blødninger var 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 forekom hos 0,65 pr. 100 patientår.

I en ikke-interventionsundersøgelse [Graham DJ et al, Circulation. 2015;131:157-164] hos mere end 134.000 ældre patienter med NVAF i USA (som bidrog med mere end 37.500 patientårs opfølgningstid) var dabigatranetexilat (84 % patienter behandlet med 150 mg bid, 16 % patienter behandlet med 75 mg bid) forbundet med en reduceret risiko for iskæmisk slagtilfælde (hazard ratio 0,80, 95 % konfidensinterval [KI] 0,67-0,96), intrakraniell blødning (hazard ratio 0,34, 95 % konfidensinterval [KI] 0,26-0,46) og blodprop i hjernen (hazard ratio 0,34, 95 % konfidensinterval [CI] 0,26-0,46), intrakraniell blødning (hazard ratio 0,34, CI 0,26-0,46) og mortalitet (hazard ratio 0,86, CI 0,77-0,96) og øget risiko for gastrointestinal blødning (hazard ratio 1,28, CI 1,14-1,44) sammenlignet med warfarin. Der blev ikke fundet nogen forskel for større blødninger (hazard ratio 0,97, CI 0,88-1,07).

Disse observationer i den virkelige verden er i overensstemmelse med den etablerede sikkerheds- og effektprofil for dabigatranetexilat i RE-LY-studiet i denne indikation.

#### *Patienter, der gennemgår kateterablation for atrieflimren*

Et prospektivt, randomiseret, åbent, multicenter, eksplorativt studie med blindet, centralt bedømt endepunktsevaluering (RE-CIRCUIT) blev udført på 704 patienter, som var i stabil antikoagulationsbehandling. Undersøgelsen sammenlignede 150 mg uafbrudt dabigatranetexilat to gange dagligt med uafbrudt INR-justeret warfarin ved kateterablation af paroxysmal eller persisterende atrieflimren. Af de 704 indskrevne patienter gennemgik 317 atrieflimrenablation med uafbrudt dabigatran, og 318 gennemgik atrieflimrenablation med uafbrudt warfarin. Alle patienter gennemgik en transøsofageal ekkokardiografi (TEE) før kateterablation. Det primære resultat (større blødning i henhold til ISTH-kriterierne) forekom hos 5 (1,6 %) patienter i dabigatranetexilat-gruppen og 22 (6,9 %) patienter i warfarin-gruppen (risikoforskel -5,3 %; 95 % CI -8,4, -2,2; P=0,0009). Der var ingen slagtilfælde/systemisk emboli/TIA (sammensat) hændelse i dabigatranetexilat-armen og én hændelse (TIA) i warfarin-armen fra ablationstidspunktet og indtil 8 uger efter ablation. Denne eksplorative undersøgelse viste, at dabigatranetexilat var forbundet med en signifikant reduktion i MBE-frekvensen sammenlignet med INR-justeret warfarin i forbindelse med ablation.

#### *Patienter, der fik foretaget perkutan koronar intervention (PCI) med stenting*

Et prospektivt, randomiseret, åbent, blindet endepunktstudie (PROBE) (fase IIIb) til evaluering af dobbeltbehandling med dabigatranetexilat (110 mg eller 150 mg bid) plus clopidogrel eller ticagrelor

(P2Y12-antagonist) vs. trippelbehandling med warfarin (justeret til en INR på 2,0-3,0) plus clopidogrel eller ticagrelor og ASA blev udført på 2.725 patienter med ikke-klapfjernelse af forkammeret. trippelbehandling med warfarin (justeret til en INR 2,0-3,0) plus clopidogrel eller ticagrelor og ASA blev udført på 2.725 patienter med ikke-klapformet atrieflimren, som gennemgik en PCI med stentning (RE-DUAL PCI). Patienterne blev randomiseret til dabigatran etexilate 110 mg bid dual-terapi, dabigatran etexilate 150 mg bid dual-terapi eller warfarin triple-terapi. Ældre patienter uden for USA ( $\geq 80$  år for alle lande,  $\geq 70$  år for Japan) blev tilfældigt fordelt til gruppen med dabigatranetexilat 110 mg i dobbeltbehandling eller gruppen med warfarin i tredobbelte behandling. Det primære endepunkt var et kombineret endepunkt af større blødninger baseret på ISTH-definitionen eller klinisk relevant ikke-større blødningshændelse.

Forekomsten af det primære endepunkt var 15,4 % (151 patienter) i gruppen med dobbeltbehandling med dabigatranetexilat 110 mg sammenlignet med 26,9 % (264 patienter) i gruppen med tredobbelte behandling med warfarin (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 dobbeltbehandlingsgruppen med dabigatranetexilat 150 mg sammenlignet med 25,7 % (196 patienter) i den tilsvarende trippelbehandlingsgruppe med warfarin (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 deskriptive analyse var TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) større blødningshændelser lavere i begge dabigatran etexilate dual-terapi grupper end i warfarin triple-terapi gruppen: 14 hændelser (1,4 %) i dabigatranetexilat 110 mg dual-terapi gruppen sammenlignet med 37 hændelser (3,8 %) i warfarin triple-terapi gruppen (HR 0,37; 95 % CI 0,20, 0,68;  $P=0,002$ ) og 16 hændelser (2,1 %) i dabigatranetexilat 110 mg dual-terapi gruppen. 1%) i gruppen med dobbeltbehandling med dabigatranetexilat 150 mg sammenlignet med 30 hændelser (3,9%) i den tilsvarende gruppe med trippelbehandling med warfarin (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93;  $P=0,03$ ). Begge dabigatranetexilat-dobbelte behandlingsgrupper havde lavere forekomst af intrakraniell blødning end den tilsvarende warfarin-trippelbehandlingsgruppe: 3 hændelser (0,3 %) i 110 mg dabigatranetexilat-dobbelte behandlingsgruppen sammenlignet med 10 hændelser (1,0 %) i warfarin-trippelbehandlingsgruppen (HR 0,30; 95 % CI 0,08, 1,07;  $P=0,06$ ) og 1 hændelse (0,1 %) i 150 mg dabigatranetexilat-dobbelte behandlingsgruppen. 1%) i 150 mg dabigatran etexilat dobbeltbehandlingsgruppen sammenlignet med 8 hændelser (1,0%) i den tilsvarende warfarin tredobbelte behandlingsgruppe (HR 0,12; 95% CI 0,02, 0,98;  $P=0,047$ ). Forekomsten af det sammensatte effektendepunkt død, tromboemboliske hændelser (myokardieinfarkt, slagtilfælde eller systemisk emboli) eller uplanlagt revaskularisering i de to dabigatran etexilat-dobbelte behandlingsgrupper kombineret var ikke ringere end warfarin-trippelbehandlingsgruppen (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 effektmålene mellem enten dabigatranetexilat-dobbelte behandling eller warfarin-dobbelte behandling grupper og trippelbehandling med warfarin.

Denne undersøgelse viste, at dobbeltbehandling med dabigatranetexilat og en P2Y12-antagonist signifikant reducerede risikoen for blødning i forhold til warfarin-trippelbehandling med non-inferioritet for sammensatte tromboemboliske hændelser hos patienter med atrieflimren, der gennemgik en PCI med stentning.

#### Behandling af DVT og PE hos voksne (DVT/PE-behandling)

Effekten og sikkerheden blev undersøgt i to multi-center, randomiserede, dobbeltblindede, parallel-gruppe, replikatstudier RE-COVER og RE-COVER II. Disse studier sammenlignede dabigatranetexilat (150 mg bid) med warfarin (mål-INR 2,0-3,0) hos patienter med akut DVT og/eller PE. Det primære formål med disse undersøgelser var at afgøre, om dabigatranetexilat var warfarin ikke underlegen med hensyn til at reducere forekomsten af det primære endepunkt, som var sammensat af tilbagevendende symptomatisk DVT og/eller PE og relaterede dødsfald inden for den 6 måneders behandlingsperiode.

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

Behandlingsvarigheden med fast dosis af dabigatran var 174,0 dage uden koagulationsovervågning. For patienter, der blev randomiseret til warfarin, var mediantiden i terapeutisk område (INR 2,0 til 3,0) 60,6 %.

Undersøgelserne viste, at behandling med dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt var non-inferior til behandling med warfarin (non-inferiority margin for RE-COVER og RE-COVER II: 3,6 for risikoforskel og 2,75 for hazard ratio).

**Tabel 22: Analyse af de primære og sekundære effektmål (VTE er en sammensætning af DVT og/eller PE) indtil slutningen af efterbehandlingsperioden for de sammenlagte studier RE-COVER og RE-COVER II.**

	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Warfarin</b>
Behandlede patienter	2 553	2 554
Tilbagevendende symptomatisk VTE og VTE-relateret	68 ( 2.7 %)	62 ( 2.4 %)
Hazard ratio vs warfarin (95% konfidensinterval	1.09 (0.77, 1.54)	
Sekundær effekt slutpunkter		
Tilbagevendende symptomatisk VTE og dødsfald	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
95 % sikkerhed interval	3.52, 5.13	3.34, 4.91
Symptomatisk DVT	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
95 % sikkerhed interval	1.29, 2.35	1.09, 2.08
Symptomatisk	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
95 % sikkerhed interval	0.70, 1.54	0.67, 1.49
VTE-relaterede dødsfald	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
95 % sikkerhed interval	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Dødsfald af alle årsager	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)
95 % sikkerhed interval	1.49, 2.62	1.52, 2.66

#### Forebyggelse af tilbagevendende DVT og PE hos voksne (DVT/PE-forebyggelse)

To randomiserede, dobbeltblindede parallelgruppeundersøgelser blev udført på patienter, der tidligere var behandlet med antikoagulationsbehandling. RE-MEDY, et warfarinkontrolleret studie, omfattede patienter, der allerede var behandlet i 3-12 måneder med behov for yderligere antikoagulationsbehandling, og RE-SONATE, et placebokontrolleret studie, omfattede patienter, der allerede var behandlet i 6-18 måneder med K-vitaminhæmmere.

Formålet med RE-MEDY-studiet var at sammenligne sikkerheden og effekten af oral dabigatranetexilat (150 mg bid) med warfarin (mål-INR 2,0- 3,0) til langtidsbehandling og forebyggelse af tilbagevendende, symptomatisk DVT og/eller PE. I alt 2 866 patienter blev randomiseret, og 2 856 patienter blev behandlet. Varigheden af behandlingen med dabigatranetexilat varierede fra 6 til 36 måneder (median 534,0 dage). For patienter, der blev randomiseret til warfarin, var mediantiden i

terapeutisk område (INR 2,0- 3,0) 64,9 %.

RE-MEDY viste, at behandling med dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt ikke var ringere end warfarin (non-inferiority margin: 2,85 for hazard ratio og 2,8 for risikoforskel).

**Tabel 23: Analyse af de primære og sekundære effektmål (VTE er en sammensætning af DVT og/eller PE) indtil slutningen af efterbehandlingsperioden for RE-MEDY-forsøget.**

	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>War fari n</b>
Behandlede patienter	1	1
Tilbagevendende symptomatisk VTE og VTE-	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Hazard ratio vs warfarin (95% konfidensinterval)	1.44 (0.78, 2.64)	
margin for ikke-underlegenhed	2.85	
Patienter med hændelse efter 18	22	1
Kumulativ risiko ved 18 måneder (%)	1.7	1
Risikoforskel i forhold til warfarin (%)	0.4	
95% konfidensinterval		
margin for ikke-underlegenhed	2.8	
Sekundære effektmål		
Tilbagevendende symptomatisk VTE og all-forårsage dødsfald	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 lungeemboli	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
95 % konfidensinterval	0.34, 1.28	0.11, 0.82
VTE-relaterede dødsfald	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
95 % konfidensinterval	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Dødsfald af alle årsager	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
95 % konfidensinterval	0.69, 1.90	0.80, 2.07

Formålet med RE-SONATE-studiet var at vurdere, om dabigatranetexilat var bedre end placebo til forebyggelse af tilbagevendende symptomatisk DVT og/eller PE hos patienter, der allerede havde afsluttet 6 til 18 måneders behandling med VKA. Den tilsigtede behandling var 6 måneders dabigatranetexilat 150 mg to gange dagligt uden behov for monitorering.

RE-SONATE viste, at dabigatranetexilat var bedre end placebo til forebyggelse af tilbagevendende symptomatiske DVT/PE-hændelser, herunder uforklarlige dødsfald, med en risikoreduktion på 5,6 %.

Til 0,4 % (relativ risikoreduktion 92 % baseret på hazard ratio) i løbet af behandlingsperioden ( $p < 0,0001$ ). Alle sekundære og sensitivitetsanalyser af det primære endepunkt og alle sekundære endepunkter viste, at dabigatranetexilat var placebo overlegen.

Undersøgelsen omfattede observationel opfølgning i 12 måneder efter behandlingens afslutning. Efter seponering af forsøgsmedicinen blev effekten opretholdt indtil slutningen af opfølgningen, hvilket indikerer, at den indledende behandlingseffekt af dabigatranetexilat blev opretholdt. Der blev ikke observeret nogen rebound-effekt. Ved slutningen af opfølgningen var VTE-hændelser hos patienter behandlet med dabigatranetexilat 6,9 % vs. 10,7 % i placebogruppen (hazard ratio 0,61 (95 % CI 0,42, 0,88),  $p=0,0082$ ).

**Tabel 24: Analyse af de primære og sekundære effektmål (VTE er en sammensætning af DVT og/eller PE) indtil slutningen af efterbehandlingsperioden for RE-SONATE-forsøget.**

	<b>Dabigatran etexilate 150 mg to gange dagligt</b>	<b>Placebo</b>
Behandlede patienter	681	662
Tilbagevendende symptomatisk	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Hazard Ratio vs. placebo (95% konfidensinterval	0.08 (0.02, 0.25)	
p-værdi for overlegenhed	< 0.0001	
Sekundær effekt slutpunkter		
Tilbagevendende symptomatisk VTE og dødsfald	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	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
95% konfidensinterval	0.00, 0.82	1.16, 3.52
VTE-relaterede dødsfald	0 (0)	0 (0)
95% konfidensinterval	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Uforklarlige dødsfald	0 (0)	2 (0.3 %)
95% konfidensinterval	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Dødsfald af alle årsager	0 (0)	2 (0.3 %)
95% konfidensinterval	0.00, 0.54	0.04, 1.09

#### Kliniske studier til forebyggelse af tromboembolisme hos patienter med hjerteklapprotoser

Et fase II-studie undersøgte dabigatranetexilat og warfarin hos i alt 252 patienter, der for nylig havde fået udskiftet en mekanisk hjerteklap (dvs. inden for det aktuelle hospitalsophold), og hos patienter, der havde fået udskiftet en mekanisk hjerteklap for mere end tre måneder siden. Der blev observeret flere tromboemboliske hændelser (primært slagtilfælde og symptomatisk/asymptomatisk protesetrombose) og flere blødningshændelser med dabigatranetexilat end med warfarin. Hos de tidligt postoperative patienter manifesterede større blødninger sig overvejende som hæmorrhagiske perikardieeffusioner, især hos patienter, der startede med dabigatranetexilat tidligt (dvs. på dag 3) efter hjerteklapudskiftningskirurgi (se pkt. 4.3).

#### Pædiatrisk population

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

Det Europæiske Lægemiddelagentur har givet afkald på forpligtelsen til at indsende resultaterne af undersøgelser med dabigatranetexilat i alle undergrupper af den pædiatriske population til indikationen forebyggelse af slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med NVAF (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

##### Behandling af VTE og forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter

DIVERSITY-undersøgelsen blev udført for at påvise effekten og sikkerheden af dabigatranetexilat sammenlignet med standardbehandling (SOC) til behandling af VTE hos pædiatriske patienter fra fødslen

til under 18 år. Undersøgelsen var designet som en åben, randomiseret, parallelgruppe, noninferiority-undersøgelse. Patienterne blev randomiseret efter et 2:1-skema til enten en alderssvarende formulering (kapsler, coatede granulater eller oral opløsning) af dabigatranetexilat (doser justeret efter alder og vægt) eller SOC bestående af lavmolekylære hepariner (LMWH) eller vitamin K-antagonister (VKA) eller fondaparinux (1 patient på 12 år). Det primære endepunkt var et sammensat endepunkt for patienter med komplet trombusopløsning, frihed fra tilbagevendende VTE og frihed fra dødelighed relateret til VTE. Eksklusionskriterierne omfattede aktiv meningitis, encephalitis og intrakraniell absces.

I alt var 267 patienter blevet randomiseret. Af dem blev 176 patienter behandlet med dabigatranetexilat og 90 patienter i henhold til SOC (1 randomiseret patient blev ikke behandlet). 168 patienter var 12 til under 18 år gamle, 64 patienter var 2 til under 12 år gamle, og 35 patienter var yngre end 2 år.

Af de 267 randomiserede patienter opfyldte 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilat-gruppen og 38 patienter (42,2 %) i SOC-gruppen kriterierne for det sammensatte primære endepunkt (komplet trombeopløsning, frihed fra tilbagevendende VTE og frihed fra dødelighedsrelateret VTE). Den tilsvarende rateforskel viste, at dabigatranetexilat ikke var dårligere end SOC. Der blev også generelt observeret konsekvente resultater på tværs af undergrupper: Der var ingen signifikante forskelle i behandlingseffekten for undergrupperne efter alder, køn, region og tilstedeværelse af visse risikofaktorer. For de 3 forskellige aldersstrata var andelen af patienter, der opfyldte det primære effektmål i henholdsvis dabigatranetexilat- og SOC-grupperne, 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 større blødninger hos 4 patienter (2,3 %) i dabigatranetexilat-gruppen og 2 patienter (2,2 %) i SOC-gruppen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i tiden til den første større blødning. Otteogtredive patienter (21,6 %) i dabigatranetexilat-armen og 22 patienter (24,4 %) i SOC-armen havde en vurderet blødningshændelse, hvoraf de fleste blev kategoriseret som mindre. Det kombinerede endepunkt for vurderet større blødningshændelse (MBE) eller klinisk relevant ikke-stor blødning (CRNM) (under behandling) blev rapporteret for 6 (3,4 %) patienter i dabigatranetexilat-gruppen og 3 (3,3 %) patienter i SOC-gruppen.

Et åbent, enkeltarmet, prospektivt, multicenter fase III-studie (1160.108) blev udført for at vurdere sikkerheden ved dabigatranetexilat til forebyggelse af tilbagevendende VTE hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år. Patienter, der havde behov for yderligere antikoagulation på grund af tilstedeværelsen af en klinisk risikofaktor efter afslutningen af den indledende behandling for bekræftet VTE (i mindst 3 måneder) eller efter afslutningen af DIVERSITY-undersøgelsen, kunne inkluderes i undersøgelsen. De berettigede patienter fik alders- og vægtjusterede doser af en alderssvarende formulering (kapsler, coatede granulat eller oral opløsning) af dabigatranetexilat, indtil den kliniske risikofaktor forsvandt, eller i op til maksimalt 12 måneder. De primære endepunkter i undersøgelsen omfattede tilbagefald af VTE, større og mindre blødninger og dødelighed (samlet og relateret til trombotiske eller tromboemboliske hændelser) efter 6 og 12 måneder. Resultathændelserne blev bedømt af en uafhængig, blindet bedømmelseskomité.

I alt 214 patienter deltog i undersøgelsen, heraf 162 patienter i aldersgruppe 1 (fra 12 til mindre end 18 år), 43 patienter i aldersgruppe 2 (fra 2 til mindre end 12 år) og 9 patienter i aldersgruppe 3 (fra fødsel til mindre end 2 år). I løbet af behandlingsperioden havde 3 patienter (1,4 %) en adjudikationsbekræftet tilbagevendende VTE inden for de første 12 måneder efter behandlingsstart. Blødningshændelser, der var bekræftet af en dommer i løbet af behandlingsperioden, blev rapporteret for 48 patienter (22,5%) inden for de første 12 måneder. Størstedelen af blødningshændelserne var mindre. Hos 3 patienter (1,4 %) opstod der en større blødningshændelse, som blev bekræftet af en dommer, inden for de første 12 måneder. Hos 3 patienter (1,4 %) blev der rapporteret om CRNM-bekræftet blødning inden for de første 12 måneder. Der var ingen dødsfald under behandlingen. I løbet af behandlingsperioden udviklede 3 patienter (1,4 %) posttrombotisk syndrom (PTS) eller fik forværring af PTS inden for de første 12 måneder.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration omdannes dabigatranetexilat hurtigt og fuldstændigt til dabigatran, som er den aktive form i plasma. Spaltningen af prodrug dabigatranetexilat ved esterase-katalyseret hydrolyse til det aktive princip dabigatran er den dominerende metaboliske reaktion. Den absolutte biotilgængelighed af dabigatran efter oral administration 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 med  $C_{max}$  opnået inden for 0,5 og 2,0 timer efter administration.

### Absorption

En undersøgelse, der evaluerede den postoperative absorption af dabigatranetexilat, 1-3 timer efter operationen, viste en relativt langsom absorption sammenlignet med raske frivillige og en jævn plasmakoncentrations-tidsprofil uden høje maksimale plasmakoncentrationer. Den maksimale plasmakoncentration nås 6 timer efter administration i en postoperativ periode på grund af medvirkende faktorer som anæstesi, GI-påvirkning og kirurgiske virkninger uafhængigt af den orale lægemiddelformulering. Det blev demonstreret i en yderligere undersøgelse, at langsom og forsinket absorption normalt kun er til stede på operationsdagen. På de efterfølgende dage er absorptionen af dabigatran hurtig med maksimale plasmakoncentrationer 2 timer efter administration af lægemidlet.

Fødevarer påvirker ikke biotilgængeligheden af dabigatranetexilat, men forsinker tiden til maksimal plasmakoncentration med 2 timer.  $C_{max}$  og AUC var proportionale med dosis.

Den orale biotilgængelighed kan øges med 75 % efter en enkelt dosis og 37 % ved steady state sammenlignet med referencekapselformuleringen, når pellets tages uden kapselskallen af hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Derfor skal HPMC-kapslernes integritet altid bevares ved klinisk brug for at undgå utilsigtet øget biotilgængelighed af dabigatranetexilat (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Lav (34-35 %) koncentrationsafhængig binding af dabigatran til humane plasmaproteiner blev observeret. Distributionsvolumenet af dabigatran på 60-70 L oversteg volumen af det totale kropsvand, hvilket indikerer moderat vævsdistribution af dabigatran.

### Biotransformation

Metabolisme og udskillelse af dabigatran blev undersøgt efter en enkelt intravenøs dosis af radioaktivt mærket dabigatran hos raske mandlige forsøgspersoner. Efter en intravenøs dosis blev den dabigatran-afledte radioaktivitet primært elimineret i urinen (85 %). Fækal udskillelse udgjorde 6 % af den administrerede dosis. Gendannelsen af den samlede radioaktivitet varierede fra 88-94 % af den administrerede dosis 168 timer efter dosis.

Dabigatran konjugeres og danner farmakologisk aktive acylglucuronider. Der findes fire positionelle isomerer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglucuronid, som hver udgør mindre end 10 % af den samlede mængde dabigatran i plasma. Spor af andre metabolitter kunne kun påvises med meget følsomme analysemetoder. Dabigatran udskilles primært i uændret form i urinen med en hastighed på ca. 100 ml/min svarende til den glomerulære filtreringshastighed.

### Elimination

Plasmakoncentrationen af dabigatran viste et biexponentielt fald med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 11 timer hos raske ældre forsøgspersoner. Efter flere doser blev der observeret en terminal halveringstid på ca. 12-14 timer. Halveringstiden var uafhængig af dosis. Halveringstiden forlænges, hvis nyrefunktionen er nedsat, som vist i tabel 25.

### Særlige befolkningsgrupper

#### *Nyreinsufficiens*



I fase I-undersøgelser er eksponeringen (AUC) af dabigatran efter oral indgivelse af dabigatranetexilat ca. 2,7 gange højere hos voksne frivillige med moderat nyreinsufficiens (CrCL mellem 30 og 50 ml/min) end hos dem uden nyreinsufficiens.

Hos et lille antal frivillige voksne med svær nyreinsufficiens (CrCL 10- 30 ml/min) var eksponeringen (AUC) for dabigatran ca. 6 gange højere og halveringstiden ca. 2 gange længere end den, der blev observeret i en population uden nyreinsufficiens (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

**Tabel 25: Halveringstid for total dabigatran hos raske forsøgspersoner og forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion.**

<b>Glomerulær filtreringshastighed (CrCL) [mL/min].</b>	<b>gGennemsnitlig (gCV %; interval) halveringstid [h]</b>
≥ 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 eksponeringen af dabigatran (ved dal og top) vurderet i et prospektivt, randomiseret farmakokinetisk open label-studie hos NVAF-patienter med svært nedsat nyrefunktion (defineret som kreatininclearance [CrCl] 15- 30 ml/min), der fik 75 mg dabigatranetexilat to gange dagligt. Dette regime resulterede i en geometrisk gennemsnitlig dalkoncentration på 155 ng/ml (gCV på 76,9 %), målt umiddelbart før administration af den næste dosis, og i en geometrisk gennemsnitlig topkoncentration på 202 ng/ml (gCV på 70,6 %) målt to timer efter administration af den sidste dosis.

Clearance af dabigatran ved hæmodialyse blev undersøgt hos 7 voksne patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) uden atrieflimren. Dialysen blev udført med en dialysatflowhastighed på 700 mL/min, fire timers varighed og en blodflowhastighed på enten 200 mL/min eller 350- 390 mL/min. Dette resulterede i en fjernelse af henholdsvis 50 % og 60 % af dabigatrankoncentrationerne. Mængden af stof, der fjernes ved dialyse, er proportional med blodgennemstrømningshastigheden op til en blodgennemstrømningshastighed på 300 mL/min. Den antikoagulerende aktivitet af dabigatran faldt med faldende plasmakoncentrationer, og PK/PD-forholdet blev ikke påvirket af proceduren.

Median CrCL i RE-LY var 68,4 mL/min. Næsten halvdelen (45,8 %) af RE-LY-patienterne havde en CrCL > 50- < 80 mL/min. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 mL/min) havde i gennemsnit 2,29 gange og 1,81 gange højere plasmakoncentrationer af dabigatran før og efter dosis sammenlignet med patienter uden nedsat nyrefunktion (CrCL ≥ 80 mL/min).

Median CrCL i RE-COVER undersøgelsen var 100,4 mL/min. 21,7 % af patienterne havde let nedsat nyrefunktion (CrCL > 50- < 80 mL/min), og 4,5 % af patienterne havde moderat nedsat nyrefunktion (CrCL mellem 30 og 50 mL/min). Patienter med mildt og moderat nedsat nyrefunktion havde ved steady state en gennemsnitlig 1,8 gange og 3,6 gange højere plasmakoncentration af dabigatran før dosis sammenlignet med patienter med CrCL > 80 ml/min, henholdsvis. Lignende værdier for CrCL blev fundet i RE-COVER II.

Medianen for CrCL i RE-MEDY- og RE-SONATE-undersøgelserne var henholdsvis 99,0 mL/min og 99,7 mL/min. 22,9 % og 22,5 % af patienterne havde en CrCL > 50- < 80 mL/min, og 4,1 % og 4,8 % havde en CrCL mellem 30 og 50 mL/min i RE-MEDY- og RE-SONATE-undersøgelserne.

#### *Ældre patienter*

Specifikke farmakokinetiske fase I-undersøgelser med ældre forsøgspersoner viste en stigning på 40 til 60 % i AUC og på mere end 25 % i C<sub>max</sub> sammenlignet med unge forsøgspersoner. Effekten af alder på eksponeringen for dabigatran blev bekræftet i RE-LY-studiet med en ca. 31 % højere dalkoncentration

for forsøgspersoner  $\geq 75$  år og ca. 22 % lavere dalniveau for forsøgspersoner  $< 65$  år sammenlignet med forsøgspersoner mellem 65 og 75 år (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke set nogen ændring i eksponeringen af dabigatran hos 12 voksne forsøgspersoner med moderat leverinsufficiens (Child Pugh B) sammenlignet med 12 kontrolpersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Kropsvægt*

Dabigatrans dalkoncentrationer var ca. 20 % lavere hos voksne patienter med en kropsvægt  $> 100$  kg sammenlignet med 50- 100 kg. Størstedelen (80,8 %) af forsøgspersonerne var i kategorien  $\geq 50$  kg og  $< 100$  kg, og der blev ikke påvist nogen klar forskel (se pkt. 4.2 og 4.4). Der foreligger begrænsede kliniske data for voksne patienter  $< 50$  kg.

#### *Køn*

Hos patienter med atrieflimren havde kvinder i gennemsnit 30 % højere dal- og postdosis-koncentrationer. Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 4.2).

#### *Etnisk oprindelse*

Der blev ikke observeret klinisk relevante interetniske forskelle mellem kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske patienter med hensyn til dabigatrans farmakokinetik og farmakodynamik.

#### *Pædiatrisk befolkning*

Oral administration af dabigatranetexilat i henhold til den protokoldefinerede doseringsalgoritme resulterede i eksponering inden for det interval, der er observeret hos voksne med DVT/PE. Baseret på den samlede analyse af farmakokinetiske data fra studierne DIVERSITY og 1160.108 var de observerede geometriske gennemsnitlige daleksponeringer 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 forhold

*In vitro*-interaktionsstudier viste ingen hæmning eller induktion af de vigtigste isoenzymer af cytokrom P450. Dette er blevet bekræftet af *in vivo*-undersøgelser med raske frivillige, som ikke viste nogen interaktion mellem denne behandling og følgende aktive stoffer: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-gp-transportinteraktion) 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, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Effekter observeret i toksicitetsstudier med gentagne doser skyldtes den overdrevne farmakodynamiske effekt af dabigatran.

En effekt på kvinders fertilitet blev observeret i form af et fald i implantationer og en stigning i præimplantationstab ved 70 mg/kg (5 gange plasmaeksponeringsniveauet hos patienter). Ved doser, der var giftige for mødrene (5- til 10-dobbelt plasmaeksponeringsniveauet hos patienter), blev der observeret et fald i fostrets kropsvægt og levedygtighed sammen med en stigning i fostervariationer hos rotter og kaniner. I det præ- og postnatale studie blev der observeret en stigning i fosterdødeligheden ved doser, der var toksiske for moderdyrene (en dosis svarende til et plasmaeksponeringsniveau, der

var 4 gange højere end det, der blev observeret hos patienterne).

I et toksicitetsstudie med unge Han Wistar-rotter var dødeligheden forbundet med blødninger ved lignende eksponeringer, hvor der blev set blødninger hos voksne dyr. Hos både voksne og unge rotter anses dødeligheden for at være relateret til den overdrevne farmakologiske aktivitet af dabigatran i forbindelse med udøvelsen af mekaniske kræfter under dosering og håndtering. Data fra toksicitetsstudiet på unge dyr viste hverken en øget sensitivitet i toksiciteten eller nogen toksicitet, der var specifik for unge dyr.

I levetidstoksikologiske studier på rotter og mus var der ingen tegn på et tumorgenetisk potentiale for dabigatran op til maksimale doser på 200 mg/kg.

Dabigatran, den aktive del af dabigatran etexilate mesilate, er persistent i miljøet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Indhold i kapsler

Vinsyre  
Hydroxypropylcellulose  
Talkum  
Hypromellose

#### Kapselskal

Indigo-karmin (E132)  
Kaliumchlorid  
Carrageenan  
Titandioxid (E171)  
Hypromellose

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

18 måneder

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blister:

Må ikke opbevares over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Blister

OPA-Alu-PVC/Alu-blister med 30, 60 eller 180 hårde kapsler.

OPA-Alu-PVC/Alu perforerede blisterpakninger med 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 eller 180 x 1 hårde kapsler.

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**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1769/016  
EU/1/23/1769/017  
EU/1/23/1769/018  
EU/1/23/1769/019  
EU/1/23/1769/020  
EU/1/23/1769/021  
EU/1/23/1769/022  
EU/1/23/1769/023

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19 februar 2024

Dato for seneste fornyelse:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **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 den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Receptpligtigt lægemiddel.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (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. <http://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 levere en uddannelsespakke for hver terapeutisk indikation, som er målrettet alle læger, der forventes at ordinere/anvende Dabigatran etexilate Leon Farma. Denne uddannelsespakke har til formål at øge bevidstheden om den potentielle risiko for blødning under behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma og give vejledning i, hvordan man håndterer denne risiko.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale indholdet og formatet af uddannelsesmateriale sammen med en kommunikationsplan med den nationale kompetente myndighed inden distribution af uddannelsespakken. Uddannelsespakken skal være tilgængelig for distribution for alle terapeutiske indikationer (før lancering) i medlemsstaten.

Lægeuddannelsespakken bør indeholde:

- Resumé af produkttegenskaber

- Vejledninger til receptudstedere
- Alarmkort til patienter

Vejledningen skal indeholde følgende vigtige sikkerhedsmeddelelser:

- Detaljer om befolkningsgrupper, der potentielt har højere risiko for blødning
- Oplysninger om lægemidler, der er kontraindicerede, eller som skal anvendes med forsigtighed på grund af øget risiko for blødning og/eller øget eksponering for dabigatran.
- Kontraindikation for patienter med hjerteklappoteser, der kræver antikoagulerende behandling
- Doseringstabeller for de forskellige dosisformer (kun til pædiatrisk VTE)
- Anbefaling til måling af nyrefunktion
- Anbefalinger til dosisreduktion i risikopopulationer (kun til voksne)
- Håndtering af overdosis-situationer
- Brugen af koagulationstest og deres fortolkning
- At alle patienter/pårørende skal have udleveret et Patient Alert Card og rådgives om det:
- Tegn eller symptomer på blødning, og hvornår man skal søge hjælp hos en sundhedsplejerske.
- Vigtigheden af at overholde behandlingen
- Nødvendigheden af altid at have Patient Alert-kortet på sig.
- Behovet for at informere sundhedspersonalet om al den medicin, patienten tager i øjeblikket.
- Behovet for at informere sundhedspersonale om, at de tager Dabigatran etexilate Leon Farma, hvis de skal have foretaget en operation eller et invasivt indgreb.
- En instruktion i, hvordan man tager Dabigatran etexilate Leon Farma

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også udlevere et patientadvarselskort, hvis tekst er inkluderet i bilag III til EPAR og i pakken med indlægssedlen.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE  
KARTON (BLISTER )**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg hårde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg hårde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg hårde kapsler

dabigatran etexilate

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

Hver hård kapsel indeholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

Hver hård kapsel indeholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel

10 hårde kapsler

30 hårde kapsler

60 hårde kapsler

180 hårde kapsler

10 x 1 hårde kapsler

30 x 1 hårde kapsler

60 x 1 hårde kapsler

100 x 1 hårde kapsler

180 x 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Synk hele kapslen, tyg eller knæk den ikke.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Patientadvarselskort indeni.

**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**

Må ikke opbevares over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

75 mg hårde kapsler

EU/1/23/1769/001 10 kapsler  
EU/1/23/1769/002 10 x 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/23/1769/003 30 kapsler  
EU/1/23/1769/004 30 x 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/23/1769/005 60 kapsler  
EU/1/23/1769/006 60 x 1 kapsler (enhedsdosis)

110 mg hårde kapsler

EU/1/23/1769/007 10 kapsler  
EU/1/23/1769/008 10 x 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/23/1769/009 30 kapsler  
EU/1/23/1769/010 30 x 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/23/1769/011 60 kapsler  
EU/1/23/1769/012 60 x 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/23/1769/013 100 x 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/23/1769/014 180 kapsler  
EU/1/23/1769/015 180 x 1 kapsler (enhedsdosis)

150 mg hårde kapsler

EU/1/23/1769/016 10 x 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/23/1769/017 30 kapsler  
EU/1/23/1769/018 30 x 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/23/1769/019 60 kapsler

EU/1/23/1769/020 60 x 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/23/1769/021 100 x 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/23/1769/022 180 kapsler  
EU/1/23/1769/023 180 x 1 kapsler (enhedsdosis)

### 13. BATCHNUMMER

Parti

### 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

### 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

### 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg

Dabigatran etexilate Leon Farma 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**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg hårde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg hårde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg hårde kapsler

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Parti

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

**Indlægsseddel: Information til patienten**  
**Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg hårde kapsler**  
dabigatran etexilate

**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 dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom 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 afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Dabigatran etexilate Leon Farma indeholder det aktive stof dabigatran etexilate og tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antikoagulantia. Det virker ved at blokere et stof i kroppen, som er involveret i dannelsen af blodpropper.

Dabigatran etexilate Leon Farma anvendes til voksne til:

- forebygge dannelsen af blodpropper i venerne efter en knæ- eller hofteoperation

Dabigatran etexilate Leon Farma anvendes til børn til:

- behandle blodpropper og forhindre, at blodpropper opstår igen.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Leon Farma**

##### **Tag ikke Dabigatran etexilate Leon Farma**

- hvis du er allergisk over for dabigatranetexilat eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- hvis du bløder i øjeblikket.
- hvis du har en sygdom i et organ i kroppen, der øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, skade eller blødning i hjernen, nylig operation i hjernen eller øjnene).
- hvis du har en øget tendens til at bløde. Det kan være medfødt, af ukendt årsag eller på grund af anden medicin.
- hvis du tager medicin for at forhindre blodpropper (f.eks. warfarin, rivaroxaban, apixaban eller heparin), undtagen når du skifter antikoagulerende behandling, mens du har en venøs eller arteriel linje, og du får heparin gennem denne linje for at holde den åben, eller mens din hjerterytme bliver genoprettet til normal ved en procedure kaldet kateterablation for atrieflimren.

- hvis du har en alvorligt nedsat leverfunktion eller en leversygdom, som muligvis kan medføre døden.
- hvis du tager oral ketoconazol eller itraconazol, medicin til behandling af svampeinfektioner.
- hvis du tager oral ciclosporin, et lægemiddel til forebyggelse af organafstødning efter transplantation.
- hvis du tager dronedaron, et lægemiddel, der bruges til at behandle unormal hjerterytme.
- hvis du tager et kombinationsprodukt af glecaprevir og pibrentasvir, et antiviralt lægemiddel, der bruges til behandling af hepatitis C.
- hvis du har fået en kunstig hjerteklap, som kræver permanent blodfortynding.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Dabigatran etexilate Leon Farma. Du skal muligvis også tale med din læge under behandlingen med denne medicin, hvis du oplever symptomer, eller hvis du skal opereres.

**Fortæl din læge**, hvis du har eller har haft nogen medicinske tilstande eller sygdomme, især nogen af dem, der er inkluderet i den følgende liste:

- hvis du har en øget blødningsrisiko, som f.eks.
  - hvis du har haft en blødning for nylig.
  - hvis du har fået foretaget en kirurgisk fjernelse af væv (biopsi) inden for den seneste måned.
  - hvis du har haft en alvorlig skade (f.eks. et knoglebrud, en hovedskade eller en skade, der kræver kirurgisk behandling).
  - hvis du lider af betændelse i spiserøret eller maven.
  - hvis du har problemer med tilbageløb af mavesaft i spiserøret.
  - hvis du får medicin, der kan øge risikoen for blødning. Se 'Anden medicin og Dabigatran etexilate Leon Farma' nedenfor.
  - hvis du tager antiinflammatorisk medicin som diclofenac, ibuprofen, piroxicam.
  - hvis du lider af en infektion i hjertet (bakteriel endokarditis).
  - hvis du ved, at du har nedsat nyrefunktion, eller hvis du lider af dehydrering (symptomerne omfatter tørstfølelse og mindre mængder mørkfarvet (koncentreret) / skummende urin).
  - hvis du er ældre end 75 år.
  - hvis du er en voksen patient 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 hvis du er blevet diagnosticeret med tilstande, der øger risikoen for at udvikle et hjerteanfald.
- hvis du har en leversygdom, der er forbundet med ændringer i blodprøverne. Brug af denne medicin anbefales ikke i dette tilfælde.

### **Vær særlig forsigtig med Dabigatran etexilate Leon Farma**

- hvis du skal have en operation:

I dette tilfælde skal Dabigatran etexilate Leon Farma stoppes midlertidigt på grund af en øget blødningsrisiko under og kort tid efter en operation. Det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Leon Farma før og efter operationen præcis på de tidspunkter, du har fået at vide af din læge.

- hvis en operation involverer et kateter eller en indsprøjtning i rygsøjlen (f.eks. til epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
  - Det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Leon Farma før og efter operationen præcis på de tidspunkter, du har fået at vide af din læge.



- Fortæl straks din læge, hvis du får følelseløshed eller svaghed i benene eller problemer med tarm eller blære efter endt bedøvelse, fordi akut behandling er nødvendig.
- Hvis du falder eller slår dig under behandlingen, især hvis du slår hovedet. Søg omgående lægehjælp. Det kan være nødvendigt at blive undersøgt af en læge, da du kan have en øget risiko for blødning.
- Hvis du ved, at du har en sygdom kaldet antifosfolipidsyndrom (en lidelse i immunsystemet, der forårsager en øget risiko for blodpropper), skal du fortælle det til din læge, som vil beslutte, om behandlingen skal ændres.

### **Anden medicin og Dabigatran etexilate Leon Farma**

Fortæl din læge eller apoteker, hvis du tager, for nylig har taget eller måske tager anden medicin. **Du bør især fortælle din læge, før du tager Dabigatran etexilate Leon Farma, hvis du tager en af nedenstående lægemidler:**

- Medicin til reduktion af blodpropper (f.eks. warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, heparin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylsyre)
- Medicin til behandling af svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol, itraconazol), medmindre de kun anvendes på huden.
- Medicin til behandling af unormale hjerteslag (f.eks. amiodaron, dronedaron, quinidin, verapamil). Hvis du tager medicin, der indeholder amiodaron, kinidin eller verapamil, kan din læge bede dig om at bruge en reduceret dosis af Dabigatran etexilate Leon Farma afhængigt af den tilstand, det er ordineret til dig for. Se også afsnit 3.
- Medicin til forebyggelse af organafstødning efter transplantation (f.eks. tacrolimus, cyclosporin)
- Et kombinationsprodukt af glecaprevir og pibrentasvir (et antiviralt lægemiddel, der bruges til behandling af hepatitis C)
- Antiinflammatorisk og smertestillende medicin (f.eks. acetylsalicylsyre, ibuprofen, diclofenac)
- Perikon, en urtemedicin mod depression
- Antidepressiv medicin kaldet selektive serotonin-genoptagelseshæmmere eller serotoninorepinephrin-genoptagelseshæmmere
- Rifampicin eller clarithromycin (to antibiotika)
- Anti-viral medicin mod AIDS (f.eks. ritonavir)
- Visse lægemidler til behandling af epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin)

### **Graviditet og amning**

Virkningerne af Dabigatran etexilate Leon Farma på graviditet og det ufødte barn kendes ikke. Du bør ikke tage denne medicin, hvis du er gravid, medmindre din læge råder dig til, at det er sikkert at gøre det. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, bør du undgå at blive gravid, mens du tager Dabigatran etexilate Leon Farma.

Du bør ikke amme, mens du tager Dabigatran etexilate Leon Farma.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dabigatran etexilate Leon Farma har ingen kendte virkninger på evnen til at køre bil eller bruge maskiner.

## **3. Sådan skal du tage dabigatran etexilate Leon Farma**

Dabigatran etexilat Leon Farma kapsler kan anvendes til voksne og børn på 8 år eller derover, som er i stand til at sluge kapslerne hele. Der findes andre alderstilpassede dosisformer til behandling af børn under 8 år:

- Andre lægemiddelformer kan være mere velegnede til administration til denne population, f.eks. coated granulat, som kan anvendes til børn under 12 år, så snart barnet er i stand til at sluge blød mad.
- Andre lægemiddelformer som pulver og solvens til oral opløsning bør kun anvendes til børn under 1 år.

Tag altid denne medicin nøjagtigt, som din læge har fortalt dig. Spørg din læge, hvis du er i tvivl.

### **Tag Dabigatran etexilate Leon Farma som anbefalet ved følgende tilstande:**

#### Forebyggelse af blodproppdannelse efter knæ- eller hofteoperation

Den anbefalede dosis er **220 mg en gang om dagen** (tages som 2 kapsler á 110 mg).

Hvis din **nyrefunktion er nedsat** med mere end halvdelen, eller hvis du er **75 år eller ældre**, er den anbefalede dosis **150 mg én gang dagligt** (taget som 2 kapsler á 75 mg).

Hvis du tager medicin, **der indeholder amiodaron, kinidin eller verapamil**, er den anbefalede dosis **150 mg én gang dagligt** (taget som 2 kapsler á 75 mg).

Hvis du tager **medicin, der indeholder verapamil, og din nyrefunktion er nedsat** med mere end halvdelen, skal du behandles med en reduceret dosis på **75 mg** Dabigatran etexilate Leon Farma, fordi din blødningsrisiko kan være forøget.

For begge operationstyper gælder det, at behandlingen ikke må påbegyndes, hvis der er blødning fra operationsstedet. Hvis behandlingen først kan påbegyndes dagen efter operationen, bør doseringen påbegyndes med 2 kapsler én gang dagligt.

#### Efter en knæproteseoperation

Du skal starte behandlingen med Dabigatran etexilate Leon Farma inden for 1- 4 timer efter operationens afslutning ved at tage en enkelt kapsel. Derefter skal du tage to kapsler én gang om dagen i i alt 10 dage.

#### Efter hofteproteseoperation

Du skal starte behandlingen med Dabigatran etexilate Leon Farma inden for 1- 4 timer efter, at operationen er afsluttet, ved at tage en enkelt kapsel. Derefter skal du tage to kapsler én gang om dagen i i alt 28- 35 dage.

#### Behandling af blodpropper og forebyggelse af, at blodpropper opstår igen hos børn

Dabigatranetexilat Leon Farma skal tages to gange dagligt, en dosis om morgenen og en dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Doseringsintervallet 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, efterhånden som behandlingen skrider frem. Fortsæt med at bruge al anden medicin, medmindre din læge beder dig om at stoppe med at bruge noget.

Tabel 1 viser den daglige enkelt- og totaldosis af Dabigatran etexilate Leon Farma i milligram (mg). Doserne afhænger af patientens vægt i kilogram (kg) og alder i år.

**Tabel 1: Doseringstabel for Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler.**

Kombinationer af vægt og alder		Enkelt dosis i mg	Samlet dosis	daglig
Vægt i kg	Alder i år			

11 til mindre end 13 kg	8 til mindre end 9 år	75	150
13 til mindre end 16 kg	8 til mindre end 11 år	110	220
16 til mindre end 21 kg	8 til mindre end 14 år	110	220
21 til mindre end 26 kg	8 til mindre end 16 år	150	300
26 til mindre end 31 kg	8 til mindre end 18 år	150	300
31 til mindre end 41 kg	8 til mindre end 18 år	185	370
41 til mindre end 51 kg	8 til mindre end 18 år	220	440
51 til mindre end 61 kg	8 til mindre end 18 år	260	520
61 til mindre end 71 kg	8 til mindre end 18 år	300	600
71 til mindre end 81 kg	8 til mindre end 18 år	300	600
81 kg eller derover	10 til mindre end 18 år	300	600

Enkeltdoser, der kræver kombinationer af mere end én kapsel:

- 300 mg: to 150 mg kapsler eller  
fire 75 mg kapsler
- 260 mg: en 110 mg plus en 150 mg kapsel eller  
en 110 mg plus to 75 mg kapsler
- 220 mg: som to 110 mg kapsler
- 185 mg: som en 75 mg plus en 110 mg kapsel
- 150 mg: som en 150 mg-kapsel  
eller to 75 mg-kapsler

### **Sådan tager du Dabigatran etexilate Leon Farma**

Dabigatran etexilate Leon Farma kan tages med eller uden mad. Kapslen skal synkes hel med et glas vand for at sikre, at den kommer ned i maven. Kapslen må ikke knuses, tygges eller tømmes for piller, da det kan øge risikoen for blødning.

### **Ændring af antikoagulerende behandling**

Uden specifik vejledning fra din læge må du ikke ændre din antikoagulerende behandling.

### **Hvis du har taget for meget Dabigatran etexilate Leon Farma**

Hvis du tager for meget af denne medicin, øges risikoen for blødning. Kontakt straks din læge, hvis du har taget for mange kapsler. Der findes specifikke behandlingsmuligheder.

### **Hvis du har glemt at tage Dabigatran etexilate Leon Farma**

#### Forebyggelse af blodproppelse efter knæ- eller hofteoperation

Fortsæt med dine resterende daglige doser af Dabigatran etexilate Leon Farma på samme tidspunkt den næste dag.

Du må ikke tage en dobbelt dosis for at kompensere for en glemt dosis.

#### Behandling af blodpropper og forebyggelse af, at blodpropper opstår igen hos børn

En glemt dosis kan stadig tages op til 6 timer før den næste dosis skal tages.

En glemt dosis skal udelades, hvis den resterende tid er under 6 timer før næste dosis skal gives.

Du må ikke fordoble en dosis for at kompensere for en glemt dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Dabigatran etexilate Leon Farma**

Tag Dabigatran etexilate Leon Farma nøjagtigt som foreskrevet. Stop ikke med at tage denne medicin uden at tale med din læge først, fordi risikoen for at udvikle en blodprop kan være højere, hvis du stopper behandlingen for tidligt. Kontakt din læge, hvis du oplever fordøjelsesbesvær efter at have taget Dabigatran etexilate Leon Farma.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin, så spørg din læge eller apoteker.

#### 4. Bivirkninger

Som al anden medicin kan dette lægemiddel give bivirkninger, men det er ikke alle, der får dem.

Dabigatran etexilate Leon Farma påvirker blodets koagulation, så de fleste bivirkninger er relateret til tegn som blå mærker eller blødning. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme, disse udgør de mest alvorlige bivirkninger og kan, uanset placering, blive invaliderende, livstruende eller endda føre til døden. I nogle tilfælde er disse blødninger måske ikke åbenlyse.

Hvis du oplever en blødning, der ikke stopper af sig selv, eller hvis du oplever tegn på overdreven blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse), skal du straks kontakte din læge. Din læge kan beslutte at holde dig under nærmere observation eller ændre din medicin.

Fortæl straks din læge, hvis du oplever en alvorlig allergisk reaktion, der forårsager åndedrætsbesvær eller svimmelhed.

Mulige bivirkninger er listet nedenfor, grupperet efter hvor sandsynligt det er, at de opstår.

##### Forebyggelse af blodproppdannelse efter knæ- eller hofteoperation

**Almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Et fald i mængden af hæmoglobin i blodet (stoffet i de røde blodlegemer)
- Usædvanlige resultater af laboratorieundersøgelser af leverfunktionen

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Blødning kan ske fra næsen, i mave eller tarm, fra penis/vagina eller urinveje (inkl. blod i urinen, der farver urinen lyserød eller rød), fra hæmoroider, fra endetarmen, under huden, i et led, fra eller efter en skade eller efter en operation.
- Hæmatomdannelse eller blå mærker efter en operation
- Blod påvist i afføringen ved en laboratorietest
- Et fald i antallet af røde blodlegemer i blodet
- Et fald i andelen af blodceller
- Allergisk reaktion
- Opkastning
- Hyppig løs eller flydende afføring
- Føler sig syg
- Sårsekretion (væske, der siver ud af operationssåret)
- Forhøjede leverenzymmer
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, forårsaget af lever- eller blodproblemer

**Sjælden** (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

- Blødning
- Blødning kan ske i hjernen, fra et kirurgisk snit, fra indstiksstedet for en indsprøjtning eller fra indstiksstedet for et kateter i en vene.
- Blodfarvet udflåd fra det sted, hvor et kateter er ført ind i en vene
- Opkast af blod eller blodpletet opspyt
- Et fald i antallet af blodplader i blodet
- Et fald i antallet af røde blodlegemer i blodet efter en operation
- Alvorlig allergisk reaktion, der giver åndedrætsbesvær eller svimmelhed
- Alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt eller hals
- Hududslæt, der er kendetegnet ved mørkerøde, hævede, kløende knopper forårsaget af en allergisk reaktion.
- Pludselig forandring af huden, som påvirker dens farve og udseende

- Kløe
- Sår i maven eller tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- Betændelse i spiserøret og mavesækken
- Reflux af mavesaft i spiserøret
- Mavesmerter eller ondt i maven
- Fordøjelsesbesvær
- Vanskeligheder med at synke
- Væske, der kommer ud af et sår
- Væske, der kommer ud af et sår efter en operation

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- Åndedrætsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- Fald i antallet af eller endda mangel på hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Hårtab

#### Behandling af blodpropper og forebyggelse af, at blodpropper opstår igen hos børn

**Almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Fald i antallet af røde blodlegemer i blodet
- Fald i antallet af blodplader i blodet
- Hududslæt, der er kendetegnet ved mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion.
- Pludselig forandring af huden, som påvirker dens farve og udseende.
- Dannelse af hæmatomer
- Næseblod
- Reflux af mavesaft ind i spiserøret
- Opkastning
- Følelse af sygdom
- Hyppig løs eller flydende afføring
- Fordøjelsesbesvær
- Hårtab
- Leverenzymmer øget

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Fald i antallet af hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Blødningen kan komme fra maven eller tarmen, fra hjernen, fra endetarmen, fra penis/vagina eller urinveje (inkl. blod i urinen, der farver urinen lyserød eller rød), eller under huden
- fald i mængden af hæmoglobin i blodet (stoffet i de røde blodlegemer)
- Fald i andelen af blodceller
- Itching
- Hoste af blod eller blodpletet opspyt
- Mavesmerter eller ondt i maven
- Betændelse i spiserøret og mavesækken
- Allergisk reaktion
- Vanskeligheder med at synke
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, forårsaget af lever- eller blodproblemer.

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- Mangel på hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Alvorlig allergisk reaktion, der giver åndedrætsbesvær eller svimmelhed
- Alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt eller hals
- besvær med at trække vejret eller hvæsende vejrtrækning
- Blødning

- Blødning kan ske i et led eller fra en skade, fra et kirurgisk indsnit eller fra stedet for indføring af en injektion eller fra indføringsstedet for et kateter i en vene
- Blødning kan forekomme fra hæmoroider
- Sår i maven eller tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- Usædvanlige laboratorieresultater for leverfunktion

### **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 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 Dabigatran etexilate Leon Farma lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke Dabigatran etexilate Leon Farma lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Til blisterpakning: Må ikke opbevares over 30° C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet. Disse foranstaltninger vil hjælpe med at beskytte miljøet.

## **6. Pakkens indhold og andre oplysninger**

### **Dabigatran etexilate Leon Farma indeholder**

- Det aktive stof er dabigatranetexilat. Hver hård kapsel indeholder 75 mg dabigatranetexilat (som mesilat).
- De øvrige ingredienser er vinsyre, hydroxypropylcellulose, talkum og hypromellose.
- Kapselskallen indeholder kaliumchlorid, carrageenan, titandioxid (E171) og hypromellose.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Dabigatranetexilat Leon Farma 75 mg er kapsler (ca. 18 mm) med en hvid uigennemsigtig hætte og en hvid uigennemsigtig krop, fyldt med lysegule til gullige pellets.

Dabigatran etexilate Leon Farma fås i pakninger med 10, 30 eller 60 hårde kapsler i blisterpakninger af aluminium.

Dabigatran etexilate Leon Farma fås i pakninger med 10 x 1, 30 x 1 eller 60 x 1 hårde kapsler i perforerede aluminiumsblisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser må markedsføres.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
SPANIEN

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Dabigatran etexilate Leon Farma dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**Belgien/Belgique/Belgien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**България**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Česká republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Danmark**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Tyskland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Eesti**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Spanien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Frankrig**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Hrvatska**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Irland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ísland**

**Lietuva**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Belgien/Belgien)

**Magyarország**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Malta**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Nederland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Østrig**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Polen**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Portugal**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**România**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenská republika**

Laboratorios León Farma S.A

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Italien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Κύπρος**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Latvija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Suomi/Finland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Det Forenede Kongerige (Nordirland)**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Denne indlægsseddel blev senest ændret** ~~februar~~ 2024

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om Dabigatran etexilate Leon Farma dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



**Indlægsseddel: Information til patienten**  
**Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg hårde kapsler**  
dabigatran etexilate

**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 dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom 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 afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Dabigatran etexilate Leon Farma indeholder det aktive stof dabigatran etexilate og tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antikoagulantia. Det virker ved at blokere et stof i kroppen, som er involveret i dannelsen af blodpropper.

Dabigatran etexilate Leon Farma anvendes til voksne til:

- forebygge dannelsen af blodpropper i venerne efter en knæ- eller hofteoperation.
- forebygge blodpropper i hjernen (slagtilfælde) og andre blodkar i kroppen, hvis du har en form for uregelmæssig hjerterytme kaldet ikke-valvulær atrieflimren og mindst én yderligere risikofaktor.
- behandle blodpropper i venerne i dine ben og lunger og forhindre, at der opstår nye blodpropper i venerne i dine ben og lunger.

Dabigatran etexilate Leon Farma anvendes til børn til:

- behandle blodpropper og forhindre, at blodpropper opstår igen.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Leon Farma**

##### **Tag ikke Dabigatran etexilate Leon Farma**

- hvis du er allergisk over for dabigatranetexilat eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6)
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- hvis du bløder i øjeblikket.

- hvis du har en sygdom i et organ i kroppen, der øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, skade eller blødning i hjernen, nylig operation i hjernen eller øjnene).
- hvis du har en øget tendens til at bløde. Det kan være medfødt, af ukendt årsag eller på grund af anden medicin.
- hvis du tager medicin for at forhindre blodpropper (f.eks. warfarin, rivaroxaban, apixaban eller heparin), undtagen når du skifter antikoagulerende behandling, mens du har en venøs eller arteriel linje, og du får heparin gennem denne linje for at holde den åben, eller mens din hjerterytme bliver genoprettet til normal ved en procedure kaldet kateterablation for atrieflimren.
- hvis du har en alvorligt nedsat leverfunktion eller en leversygdom, som muligvis kan medføre døden.
- hvis du tager oral ketoconazol eller itraconazol, medicin til behandling af svampeinfektioner.
- hvis du tager oral ciclosporin, et lægemiddel til forebyggelse af organafstødning efter transplantation.
- hvis du tager dronedaron, en medicin, der bruges til at behandle unormal hjerterytme.
- hvis du tager et kombinationsprodukt af glecaprevir og pibrentasvir, et antiviralt lægemiddel, der bruges til behandling af hepatitis C.
- hvis du har fået en kunstig hjerteklap, som kræver permanent blodfortynding.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Tal med din læge, før du tager Dabigatran etexilate Leon Farma. Du skal muligvis også tale med din læge under behandlingen med denne medicin, hvis du oplever symptomer, eller hvis du skal opereres.

**Fortæl din læge**, hvis du har eller har haft nogen medicinske tilstande eller sygdomme, især nogen af dem, der er inkluderet i den følgende liste:

- hvis du har en øget blødningsrisiko, som f.eks:
  - hvis du har haft en blødning for nylig.
  - hvis du har fået foretaget en kirurgisk fjernelse af væv (biopsi) inden for den seneste måned.
  - hvis du har haft en alvorlig skade (f.eks. et knoglebrud, en hovedskade eller en skade, der kræver kirurgisk behandling).
  - hvis du lider af betændelse i spiserøret eller maven.
  - hvis du har problemer med tilbageløb af mavesaft i spiserøret.
  - hvis du får medicin, der kan øge risikoen for blødning. Se 'Anden medicin og Dabigatran etexilate Leon Farma' nedenfor.
  - hvis du tager antiinflammatorisk medicin som diclofenac, ibuprofen, piroxicam.
  - hvis du lider af en infektion i hjertet (bakteriel endokarditis).
  - hvis du ved, at du har nedsat nyrefunktion, eller hvis du lider af dehydrering (symptomerne omfatter tørstfølelse og mindre mængder mørkfarvet (koncentreret)/skummende urin).
  - hvis du er ældre end 75 år.
  - hvis du er en voksen patient 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 hvis du er blevet diagnosticeret med tilstande, der øger risikoen for at udvikle et hjerteanfald.
- hvis du har en leversygdom, der er forbundet med ændringer i blodprøverne. Brug af denne medicin anbefales ikke i dette tilfælde.

### **Vær særlig forsigtig med Dabigatran etexilate Leon Farma**

- hvis du skal have en operation:

I dette tilfælde skal Dabigatran etexilate Leon Farma stoppes midlertidigt på grund af en øget blødningsrisiko under og kort tid efter en operation. Det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Leon Farma før og efter operationen præcis på de tidspunkter, du har fået at vide af din læge.

- hvis en operation involverer et kateter eller en indsprøjtning i rygsøjlen (f.eks. til epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
  - Det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Leon Farma før og efter operationen præcis på de tidspunkter, du har fået at vide af din læge.
  - Fortæl straks din læge, hvis du får følelsesløshed eller svaghed i benene eller problemer med tarm eller blære efter endt bedøvelse, fordi akut behandling er nødvendig.
- hvis du falder eller slår dig under behandlingen, især hvis du slår hovedet. Søg omgående lægehjælp. Det kan være nødvendigt at blive undersøgt af en læge, da du kan have en øget risiko for blødning.
- Hvis du ved, at du har en sygdom kaldet antifosfolipidsyndrom (en lidelse i immunsystemet, der forårsager en øget risiko for blodpropper), skal du fortælle det til din læge, som vil beslutte, om behandlingen skal ændres.

### **Anden medicin og Dabigatran etexilate Leon Farma**

Fortæl din læge eller apoteker, hvis du tager, for nylig har taget eller måske tager anden medicin. **Du bør især fortælle din læge, før du tager Dabigatran etexilate Leon Farma, hvis du tager en af de nedenfor anførte lægemidler:**

- Medicin til reduktion af blodpropper (f.eks. warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, heparin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylsyre)
- Medicin til behandling af svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol, itraconazol), medmindre de kun anvendes på huden.
- Medicin til behandling af unormale hjerteslag (f.eks. amiodaron, dronedaron, quinidin, verapamil). Hvis du tager medicin, der indeholder amiodaron, kinidin eller verapamil, kan din læge bede dig om at bruge en reduceret dosis af Dabigatran etexilate Leon Farma afhængigt af den tilstand, det er ordineret til dig for. Se afsnit 3.
- Medicin til forebyggelse af organafstødning efter transplantation (f.eks. tacrolimus, cyclosporin)
- Et kombinationsprodukt af glecaprevir og pibrentasvir (et antiviralt lægemiddel, der bruges til behandling af hepatitis C)
- Antiinflammatorisk og smertestillende medicin (f.eks. acetylsalicylsyre, ibuprofen, diclofenac)
- Perikon, en urtemedicin mod depression
- Antidepressiv medicin kaldet selektive serotonin-genoptagelseshæmmere eller serotoninnoradrenalin-genoptagelseshæmmere
- Rifampicin eller clarithromycin (to antibiotika)
- Anti-viral medicin mod AIDS (f.eks. ritonavir)
- Visse lægemidler til behandling af epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin)

### **Graviditet og amning**

Virkningerne af Dabigatran etexilate Leon Farma på graviditet og det ufødte barn kendes ikke. Du bør ikke tage denne medicin, hvis du er gravid, medmindre din læge råder dig til, at det er sikkert at gøre det. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, bør du undgå at blive gravid, mens du tager Dabigatran etexilate Leon Farma.

Du bør ikke amme, mens du tager Dabigatran etexilate Leon Farma.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dabigatran etexilate Leon Farma har ingen kendte virkninger på evnen til at køre bil eller bruge maskiner.

### 3. Sådan skal du tage dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatranetexilat Leon Farma kapsler kan anvendes til voksne og børn på 8 år eller derover, som er i stand til at sluge kapslerne hele. Der findes andre alderstilpassede dosisformer til behandling af børn under 8 år:

- Andre lægemiddelformer kan være mere velegnede til administration til denne population, f.eks. coated granulat, som kan anvendes til børn under 12 år, så snart barnet er i stand til at sluge blød mad.
- Andre lægemiddelformer som pulver og solvens til oral opløsning bør kun anvendes til børn under 1 år.

Tag altid denne medicin nøjagtigt, som din læge har fortalt dig. Spørg din læge, hvis du er i tvivl.

#### Tag Dabigatran etexilate Leon Farma som anbefalet ved følgende tilstande:

##### Forebyggelse af blodpropdannelse efter knæ- eller hofteoperation

Den anbefalede dosis er **220 mg en gang om dagen** (tages som 2 kapsler á 110 mg).

Hvis din **nyrefunktion er nedsat** med mere end halvdelen, eller hvis du er **75 år eller ældre**, er den anbefalede dosis **150 mg én gang dagligt** (taget som 2 kapsler á 75 mg).

Hvis du tager medicin, **der indeholder amiodaron, kinidin eller verapamil**, er den anbefalede dosis **150 mg én gang dagligt** (taget som 2 kapsler á 75 mg).

Hvis du tager **medicin, der indeholder verapamil, og din nyrefunktion er nedsat** med mere end halvdelen, skal du behandles med en reduceret dosis af **75 mg** Dabigatran etexilate Leon Farma, fordi din blødningsrisiko kan være øget.

For begge operationstyper gælder det, at behandlingen ikke må påbegyndes, hvis der er blødning fra operationsstedet. Hvis behandlingen først kan påbegyndes dagen efter operationen, bør doseringen påbegyndes med 2 kapsler én gang dagligt.

##### Efter en knæproteseoperation

Du skal starte behandlingen med Dabigatran etexilate Leon Farma inden for 1- 4 timer efter operationens afslutning ved at tage en enkelt kapsel. Derefter skal du tage to kapsler én gang om dagen i i alt 10 dage.

##### Efter hofteproteseoperation

Du skal starte behandlingen med Dabigatran etexilate Leon Farma inden for 1- 4 timer efter, at operationen er afsluttet, ved at tage en enkelt kapsel. Derefter skal du tage to kapsler én gang om dagen i i alt 28- 35 dage.

Forebyggelse af blokering af hjerne- eller kropskar ved dannelse af blodpropper efter unormale hjerteslag og Behandling af blodpropper i venerne i dine ben og lunger, herunder forebyggelse af, at blodpropper opstår igen i venen i dine ben og lunger

Den anbefalede dosis er 300 mg taget som **en 150 mg kapsel to gange om dagen**.

Hvis du er **80 år eller ældre**, er den anbefalede dosis 220 mg taget som **en kapsel på 110 mg to gange om dagen**.

Hvis du tager **medicin, der indeholder verapamil**, skal du behandles med en reduceret Dabigatran etexilate Leon Farma dosis på 220 mg taget som **en 110 mg kapsel to gange om dagen**, fordi din blødningsrisiko kan være øget.

Hvis du har en **potentielt højere risiko for blødning**, kan din læge beslutte at ordinere en dosis på 220 mg taget som **en 110 mg kapsel to gange om dagen**.

Du kan fortsætte med at tage denne medicin, hvis din hjerterytme skal genoprettes til normal ved en procedure kaldet kardioversion. Tag Dabigatran etexilate Leon Farma, som din læge har fortalt dig.

Hvis en medicinsk enhed (stent) er blevet indsat i et blodkar for at holde det åbent i en procedure kaldet perkutan koronar intervention med stenting, kan du blive behandlet med Dabigatran etexilate Leon Farma, når din læge har besluttet, at normal kontrol af blodkoagulation er opnået. Tag Dabigatran etexilate Leon Farma, som din læge har fortalt dig.

### Behandling af blodpropper og forebyggelse af, at blodpropper opstår igen hos børn

Dabigatranetexilat Leon Farma skal tages to gange dagligt, en dosis om morgenen og en dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Doseringsintervallet 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, efterhånden som behandlingen skrider frem. Fortsæt med at bruge al anden medicin, medmindre din læge beder dig om at stoppe med at bruge noget.

Tabel 1 viser den daglige enkelt- og totaldosis af Dabigatran etexilate Leon Farma i milligram (mg). Doserne afhænger af patientens vægt i kilogram (kg) og alder i år.

**Tabel 1: Doseringstabel for Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler.**

Kombinationer af vægt og alder		Enkelt dosis i mg	Samlet daglig dosis
Vægt i kg	Alder i år		
11 til mindre end 13 kg	8 til mindre end 9 år	75	150
13 til mindre end 16 kg	8 til mindre end 11 år	110	220
16 til mindre end 21 kg	8 til mindre end 14 år	110	220
21 til mindre end 26 kg	8 til mindre end 16 år	150	300
26 til mindre end 31 kg	8 til mindre end 18 år	150	300
31 til mindre end 41 kg	8 til mindre end 18 år	185	370
41 til mindre end 51 kg	8 til mindre end 18 år	220	440
51 til mindre end 61 kg	8 til mindre end 18 år	260	520
61 til mindre end 71 kg	8 til mindre end 18 år	300	600
71 til mindre end 81 kg	8 til mindre end 18 år	300	600
81 kg eller derover	10 til mindre end 18 år	300	600

Enkeltdoser, der kræver kombinationer af mere end én kapsel:

- 300 mg: to 150 mg kapsler eller  
fire 75 mg kapsler
- 260 mg: en 110 mg plus en 150 mg kapsel eller  
en 110 mg plus to 75 mg kapsler
- 220 mg: som to 110 mg kapsler
- 185 mg: som en 75 mg plus en 110 mg kapsel
- 150 mg: som en 150 mg kapsel  
eller to 75 mg kapsler

### **Sådan tager du Dabigatran etexilate Leon Farma**

Dabigatran etexilate Leon Farma kan tages med eller uden mad. Kapslen skal synkes hel med et glas vand for at sikre, at den kommer ned i maven. Kapslen må ikke knuses, tygges eller tømmes for piller, da det kan øge risikoen for blødning.

## **Ændring af antikoagulerende behandling**

Uden specifik vejledning fra din læge må du ikke ændre din antikoagulerende behandling.

### **Hvis du har taget for meget Dabigatran etexilate Leon Farma**

Hvis du tager for meget af denne medicin, øges risikoen for blødning. Kontakt straks din læge, hvis du har taget for mange kapsler. Der findes specifikke behandlingsmuligheder.

### **Hvis du har glemt at tage Dabigatran etexilate Leon Farma**

#### Forebyggelse af blodproppdannelse efter knæ- eller hofteoperation

Fortsæt med dine resterende daglige doser af Dabigatran etexilate Leon Farma på samme tidspunkt den næste dag. Du må ikke tage en dobbelt dosis for at kompensere for en glemt dosis.

Anvendelse hos voksne: Forebyggelse af blokering af hjerne- eller kropskar ved dannelse af blodpropper efter unormale hjerteslag og behandling af blodpropper i venerne i dine ben og lunger, herunder forebyggelse af, at blodpropper opstår igen i venerne i dine ben og lunger.

Anvendelse hos børn: Behandling af blodpropper og forebyggelse af, at blodpropper opstår igen.

En glemt dosis kan stadig tages op til 6 timer før den næste dosis skal tages.

En glemt dosis skal udelades, hvis den resterende tid er under 6 timer før næste dosis. Du må ikke fordoble en dosis for at kompensere for en glemt dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Dabigatran etexilate Leon Farma**

Tag Dabigatran etexilate Leon Farma nøjagtigt som foreskrevet. Stop ikke med at tage denne medicin uden at tale med din læge først, fordi risikoen for at udvikle en blodprop kan være højere, hvis du stopper behandlingen for tidligt. Kontakt din læge, hvis du oplever fordøjelsesbesvær efter at have taget Dabigatran etexilate Leon Farma.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin, så spørg din læge eller apoteker.

## **4. Bivirkninger**

Som al anden medicin kan dette lægemiddel give bivirkninger, men det er ikke alle, der får dem.

Dabigatran etexilate Leon Farma påvirker blodets koagulation, så de fleste bivirkninger er relateret til tegn som blå mærker eller blødning. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme, disse udgør de mest alvorlige bivirkninger og kan, uanset placering, blive invaliderende, livstruende eller endda føre til døden. I nogle tilfælde er disse blødninger måske ikke åbenlyse.

Hvis du oplever en blødning, der ikke stopper af sig selv, eller hvis du oplever tegn på overdreven blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse), skal du straks kontakte din læge. Din læge kan beslutte at holde dig under nærmere observation eller ændre din medicin.

Fortæl straks din læge, hvis du oplever en alvorlig allergisk reaktion, der forårsager åndedrætsbesvær eller svimmelhed.

Mulige bivirkninger er listet nedenfor, grupperet efter hvor sandsynligt det er, at de opstår.

#### Forebyggelse af blodproppdannelse efter knæ- eller hofteoperation

**Almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Et fald i mængden af hæmoglobin i blodet (stoffet i de røde blodlegemer)

- Usædvanlige resultater af laboratorieundersøgelser af leverfunktionen

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Blødning kan ske fra næsen, i mave eller tarm, fra penis/vagina eller urinveje (inkl. blod i urinen, der farver urinen lyserød eller rød), fra hæmoroider, fra endetarmen, under huden, i et led, fra eller efter en skade eller efter en operation.
- Hæmatomdannelse eller blå mærker efter en operation
- Blod påvist i afføringen ved en laboratorietest
- Et fald i antallet af røde blodlegemer i blodet
- Et fald i andelen af blodceller
- Allergisk reaktion
- Opkastning
- Hyppig løs eller flydende afføring
- Føler sig syg
- Sårsekretion (væske, der siver ud af operationssåret)
- Forhøjede leverenzymmer
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, forårsaget af lever- eller blodproblemer

**Sjælden** (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

- Blødning
- Blødning kan ske i hjernen, fra et kirurgisk snit, fra indstiksstedet for en indsprøjtning eller fra indstiksstedet for et kateter i en vene.
- Blodfarvet udflåd fra det sted, hvor et kateter er ført ind i en vene
- Opkast af blod eller blodpletet opspyt
- Et fald i antallet af blodplader i blodet
- Et fald i antallet af røde blodlegemer i blodet efter en operation
- Alvorlig allergisk reaktion, der giver åndedrætsbesvær eller svimmelhed
- Alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt eller hals
- Hududslæt, der er kendetegnet ved mørkerøde, hævede, kløende knopper forårsaget af en allergisk reaktion.
- Pludselig forandring af huden, som påvirker dens farve og udseende
- Kløe
- Sår i maven eller tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- Betændelse i spiserøret og mavesækken
- Reflux af mavesaft i spiserøret
- Mavesmerter eller ondt i maven
- Fordøjelsesbesvær
- Vanskeligheder med at synke
- Væske, der kommer ud af et sår
- Væske, der kommer ud af et sår efter en operation

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- Åndedrætsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- Fald i antallet af eller endda mangel på hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Hårtab

Forebyggelse af blokering af hjerne- eller kropskar som følge af blodpropper, der opstår efter unormale hjerteslag.

**Almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Blødning kan ske fra næsen, i maven eller tarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen, der farver urinen lyserød eller rød) eller under huden.

- Et fald i antallet af røde blodlegemer i blodet
- Mavesmerter eller ondt i maven
- Fordøjelsesbesvær
- Hyppig løs eller flydende afføring
- Føler sig syg

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Blødning
- Blødninger kan komme fra bunker, fra endetarmen eller i hjernen.
- Dannelse af hæmatomer
- Opkast af blod eller blodpletet opspyt
- Et fald i antallet af blodplader i blodet
- Et fald i mængden af hæmoglobin i blodet (stoffet i de røde blodlegemer)
- Allergisk reaktion
- Pludselig forandring af huden, som påvirker dens farve og udseende
- Kløe
- Sår i maven eller tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- Betændelse i spiserøret og mavesækken
- Reflux af mavesaft i spiserøret
- Opkastning
- Vanskeligheder med at synke
- Usædvanlige laboratorieresultater for leverfunktion

**Sjælden** (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

- Blødning kan ske i et led, fra et kirurgisk snit, fra en skade, fra indstiksstedet for en indsprøjtning eller fra indstiksstedet for et kateter i en vene.
- Alvorlig allergisk reaktion, der giver åndedrætsbesvær eller svimmelhed
- Alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt eller hals
- Hududslæt, der er kendetegnet ved mørkerøde, hævede, kløende knopper forårsaget af en allergisk reaktion.
- Et fald i andelen af blodceller.
- Forhøjede leverenzzymer
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, forårsaget af lever- eller blodproblemer

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- Åndedrætsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- Fald i antallet af eller endda mangel på hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Hårtab

I et klinisk studie var frekvensen af hjerteanfald med Dabigatran etexilate Leon Farma numerisk højere end med warfarin. Den samlede forekomst var lav.

Behandling af blodpropper i venerne i dine ben og lunger, herunder forebyggelse af, at blodpropper opstår igen i venerne i dine ben og/eller lunger.

**Almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Blødning kan ske fra næsen, i maven eller tarmen, fra endetarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen, der farver urinen lyserød eller rød) eller under huden.
- Fordøjelsesbesvær

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):



- Blødning
- Blødning kan ske i et led eller fra en skade.
- Blødning kan forekomme fra hæmoroider
- Et fald i antallet af røde blodlegemer i blodet
- Dannelse af hæmatomer
- Opkast af blod eller blodpletet opspyt
- Allergisk reaktion
- Pludselig forandring af huden, som påvirker dens farve og udseende
- Kløe
- Sår i maven eller tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- Betændelse i spiserøret og mavesækken
- Reflux af mavesaft i spiserøret
- Føler sig syg
- Opkastning
- Mavesmerter eller ondt i maven
- Hyppig løs eller flydende afføring
- Usædvanlige laboratorieresultater på leverfunktionen
- Forhøjede leverenzymer

**Sjælden** (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

- Blødning kan ske fra et kirurgisk snit eller fra indstiksstedet for en indsprøjtning eller fra indstiksstedet for et kateter i en vene eller fra hjernen.
- Et fald i antallet af blodplader i blodet
- Alvorlig allergisk reaktion, der giver åndedrætsbesvær eller svimmelhed
- Alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt eller hals
- Hududslæt, der er kendetegnet ved mørkerøde, hævede, kløende knopper forårsaget af en allergisk reaktion.
- Vanskeligheder med at synke

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- Åndedrætsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- Et fald i mængden af hæmoglobin i blodet (stoffet i de røde blodlegemer)
- Et fald i andelen af blodceller
- Fald i antallet af eller endda mangel på hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, forårsaget af lever- eller blodproblemer
- Hårtab

I studieprogrammet var frekvensen af hjerteanfald med Dabigatran etexilate Leon Farma højere end med warfarin. Den samlede forekomst var lav. Der blev ikke observeret nogen ubalance i antallet af hjerteanfald hos patienter behandlet med dabigatran i forhold til patienter behandlet med placebo.

#### Behandling af blodpropper og forebyggelse af, at blodpropper opstår igen hos børn

**Almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Fald i antallet af røde blodlegemer i blodet
- Fald i antallet af blodplader i blodet
- Hududslæt, der er kendetegnet ved mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion.
- Pludselig forandring af huden, som påvirker dens farve og udseende.
- Dannelse af hæmatomer
- Næseblod

- Reflux af mavesaft ind i spiserøret
- Opkastning
- Følelse af sygdom
- Hyppig løs eller flydende afføring
- Fordøjelsesbesvær
- Hårtab
- Leverenzzymer øget

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Fald i antallet af hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Blødningen kan komme fra maven eller tarmen, fra hjernen, fra endetarmen, fra penis/vagina eller urinveje (inkl. blod i urinen, der farver urinen lyserød eller rød), eller under huden
- fald i mængden af hæmoglobin i blodet (stoffet i de røde blodlegemer)
- Fald i andelen af blodceller
- Itching
- Hoste af blod eller blodpletet opspyt
- Mavesmerter eller ondt i maven
- Betændelse i spiserøret og mavesækken
- Allergisk reaktion
- Vanskeligheder med at synke
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, forårsaget af lever- eller blodproblemer.

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- Mangel på hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Alvorlig allergisk reaktion, der giver åndedrætsbesvær eller svimmelhed
- Alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt eller hals
- besvær med at trække vejret eller hvæsende vejrtrækning
- Blødning
- Blødning kan ske i et led eller fra en skade, fra et kirurgisk indsnit eller fra stedet for indføring af en injektion eller fra indføringsstedet for et kateter i en vene
- Blødning kan forekomme fra hæmoroider
- Sår i maven eller tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- Usædvanlige laboratorieresultater for leverfunktion

### **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 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 Dabigatran etexilate Leon Farma lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke Dabigatran etexilate Leon Farma lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Til blisterpakning: Må ikke opbevares over 30° C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet. Disse foranstaltninger vil hjælpe med at beskytte miljøet.

## 6. Pakkens indhold og andre oplysninger

### Dabigatran etexilate Leon Farma indeholder

- Det aktive stof er dabigatranetexilat. Hver hård kapsel indeholder 110 mg dabigatranetexilat (som mesilat).
- De øvrige ingredienser er vinsyre, hydroxypropylcellulose, talkum og hypromellose.
- Kapselskallen indeholder indigokarmin (E132), kaliumchlorid, carrageenan, titandioxid (E171) og hypromellose.

### Udseende og pakningsstørrelser

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg er kapsler (ca. 19 mm) med en lyseblå uigennemsigtig hætte og en lyseblå uigennemsigtig krop, fyldt med offwhite til gullige pellets.

Dabigatran etexilate Leon Farma fås i pakninger med 10, 30, 60 eller 180 hårde kapsler i blisterpakninger af aluminium.

Dabigatran etexilate Leon Farma fås i pakninger med 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 eller 180 x 1 hårde kapsler i perforerede blisterpakninger af aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser må markedsføres.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Dabigatran etexilate Leon Farma dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **Belgien/Belgique/Belgien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Lietuva**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **България**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Belgien/Belgien)

#### **Česká republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Magyarország**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

#### **Danmark**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

#### **Malta**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Tyskland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Eesti**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Spanien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Frankrig**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Hrvatska**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Irland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ísland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Italien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Κύπρος**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Latvija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Nederland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Østrig**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Polen**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Portugal**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**România**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenská republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Suomi/Finland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Det Forenede Kongerige (Nordirland)**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Denne indlægsseddel blev senest ændret februar 2024**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om Dabigatran etexilate Leon Farma dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**Indlægsseddel: Information til patienten**  
**Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg hårde kapsler**  
dabigatran etexilate

**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 dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom 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 afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Leon Farma
3. Sådan skal du tage Dabigatran etexilate Leon Farma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Dabigatran etexilate Leon Farma indeholder det aktive stof dabigatran etexilate og tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antikoagulantia. Det virker ved at blokere et stof i kroppen, som er involveret i dannelsen af blodpropper.

Dabigatran etexilate Leon Farma anvendes til voksne til:

- forebygge blodpropper i hjernen (slagtilfælde) og andre blodkar i kroppen, hvis du har en form for uregelmæssig hjerterytme kaldet ikke-valvulær atrieflimren og mindst én yderligere risikofaktor.
- behandle blodpropper i venerne i dine ben og lunger og forebygge, at blodpropper opstår igen i venerne i dine ben og lunger.

Dabigatran etexilate Leon Farma anvendes til børn til:

- behandle blodpropper og forhindre, at blodpropper opstår igen.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dabigatran etexilate Leon Farma**

##### **Tag ikke Dabigatran etexilate Leon Farma**

- hvis du er allergisk over for dabigatranetexilat eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- hvis du bløder i øjeblikket.
- hvis du har en sygdom i et organ i kroppen, der øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, skade eller blødning i hjernen, nylig operation i hjernen eller øjnene).

- hvis du har en øget tendens til at bløde. Det kan være medfødt, af ukendt årsag eller på grund af anden medicin.
- hvis du tager medicin for at forhindre blodpropper (f.eks. warfarin, rivaroxaban, apixaban eller heparin), undtagen når du skifter antikoagulerende behandling, mens du har en venøs eller arteriel linje, og du får heparin gennem denne linje for at holde den åben, eller mens din hjerterytme bliver genoprettet til normal ved en procedure kaldet kateterablation for atrieflimren.
- hvis du har en alvorligt nedsat leverfunktion eller en leversygdom, som muligvis kan medføre døden.
- hvis du tager oral ketoconazol eller itraconazol, medicin til behandling af svampeinfektioner.
- hvis du tager oral ciclosporin, et lægemiddel til forebyggelse af organafstødning efter transplantation.
- hvis du tager dronedaron, et lægemiddel, der bruges til at behandle unormal hjerterytme.
- hvis du tager et kombinationsprodukt af glecaprevir og pibrentasvir, et antiviralt lægemiddel, der bruges til behandling af hepatitis C.
- hvis du har fået en kunstig hjerteklap, som kræver permanent blodfortynding.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Dabigatran etexilate Leon Farma. Du skal muligvis også tale med din læge under behandlingen med denne medicin, hvis du oplever symptomer, eller hvis du skal opereres.

**Fortæl din læge**, hvis du har eller har haft nogen medicinske tilstande eller sygdomme, især nogen af dem, der er inkluderet i den følgende liste:

- hvis du har en øget blødningsrisiko, som f.eks:
  - hvis du har haft en blødning for nylig.
  - hvis du har fået foretaget en kirurgisk fjernelse af væv (biopsi) inden for den seneste måned.
  - hvis du har haft en alvorlig skade (f.eks. et knoglebrud, en hovedskade eller en skade, der kræver kirurgisk behandling).
  - hvis du lider af betændelse i spiserøret eller maven.
  - hvis du har problemer med tilbageløb af mavesaft i spiserøret.
  - hvis du får medicin, der kan øge risikoen for blødning. Se 'Anden medicin og Dabigatran etexilate Leon Farma' nedenfor.
  - hvis du tager antiinflammatorisk medicin som diclofenac, ibuprofen, piroxicam.
  - hvis du lider af en infektion i hjertet (bakteriel endokarditis).
  - hvis du ved, at du har nedsat nyrefunktion, eller hvis du lider af dehydrering (symptomerne omfatter tørstfølelse og mindre mængder mørkfarvet (koncentreret)/skummende urin).
  - hvis du er ældre end 75 år.
  - hvis du er en voksen patient 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 hvis du er blevet diagnosticeret med tilstande, der øger risikoen for at udvikle et hjerteanfald.
- hvis du har en leversygdom, der er forbundet med ændringer i blodprøverne. Brug af denne medicin anbefales ikke i dette tilfælde.

### Vær særlig forsigtig med Dabigatran etexilate Leon Farma

- hvis du skal have en operation:  
I dette tilfælde skal Dabigatran etexilate Leon Farma stoppes midlertidigt på grund af en øget blødningsrisiko under og kort tid efter en operation. Det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Leon Farma før og efter operationen præcis på de tidspunkter, du har fået at vide af din læge.

- hvis en operation involverer et kateter eller en indsprøjtning i rygsøjlen (f.eks. til epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
  - Det er meget vigtigt at tage Dabigatran etexilate Leon Farma før og efter operationen præcis på de tidspunkter, du har fået at vide af din læge.
  - Fortæl straks din læge, hvis du får følelsesløshed eller svaghed i benene eller problemer med tarm eller blære efter endt bedøvelse, fordi akut behandling er nødvendig.
- hvis du falder eller slår dig under behandlingen, især hvis du slår hovedet. Søg omgående lægehjælp. Det kan være nødvendigt at blive undersøgt af en læge, da du kan have en øget risiko for blødning.
- Hvis du ved, at du har en sygdom kaldet antifosfolipidsyndrom (en lidelse i immunsystemet, der forårsager en øget risiko for blodpropper), skal du fortælle det til din læge, som vil beslutte, om behandlingen skal ændres.

### **Anden medicin og Dabigatran etexilate Leon Farma**

Fortæl din læge eller apoteker, hvis du tager, for nylig har taget eller måske tager anden medicin. **Du bør især fortælle din læge, før du tager Dabigatran etexilate Leon Farma, hvis du tager en af de nedenfor anførte lægemidler:**

- Medicin til reduktion af blodpropper (f.eks. warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol, heparin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylsyre)
- Medicin til behandling af svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol, itraconazol), medmindre de kun anvendes på huden.
- Medicin til behandling af unormale hjerteslag (f.eks. amiodaron, dronedaron, quinidin, verapamil). Hvis du tager medicin, der indeholder verapamil, kan din læge bede dig om at bruge en reduceret dosis af Dabigatran etexilate Leon Farma afhængigt af den tilstand, det er ordineret til dig for. Se afsnit 3.
- Medicin til forebyggelse af organafstødning efter transplantation (f.eks. tacrolimus, cyclosporin)
- Et kombinationsprodukt af glecaprevir og pibrentasvir (et antiviralt lægemiddel, der bruges til behandling af hepatitis C)
- Antiinflammatorisk og smertestillende medicin (f.eks. acetylsalicylsyre, ibuprofen, diclofenac)
- Perikon, en urtemedicin mod depression
- Antidepressiv medicin kaldet selektive serotonin-genoptagelseshæmmere eller serotoninnoradrenalin-genoptagelseshæmmere
- Rifampicin eller clarithromycin (to antibiotika)
- Anti-viral medicin mod AIDS (f.eks. ritonavir)
- Visse lægemidler til behandling af epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin)

### **Graviditet og amning**

Virkningerne af Dabigatran etexilate Leon Farma på graviditet og det ufødte barn kendes ikke. Du bør ikke tage denne medicin, hvis du er gravid, medmindre din læge råder dig til, at det er sikkert at gøre det. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, bør du undgå at blive gravid, mens du tager Dabigatran etexilate Leon Farma.

Du bør ikke amme, mens du tager Dabigatran etexilate Leon Farma.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Dabigatran etexilate Leon Farma har ingen kendte virkninger på evnen til at køre bil eller bruge maskiner.

## **3. Sådan skal du tage dabigatran etexilate Leon Farma**

Dabigatranetexilat Leon Farma kapsler kan anvendes til voksne og børn på 8 år eller derover, som er i stand til at sluge kapslerne hele. Der findes andre alderstilpassede dosisformer til behandling af børn under 8 år:

- Andre lægemiddelformer kan være mere velegnede til administration til denne population, f.eks. coated granulat, som kan anvendes til børn under 12 år, så snart barnet er i stand til at sluge blød mad.
- Andre lægemiddelformer som pulver og solvens til oral opløsning bør kun anvendes til børn under 1 år.

Tag altid denne medicin nøjagtigt, som din læge har fortalt dig. Spørg din læge, hvis du er i tvivl.

### Tag Dabigatran etexilate Leon Farma som anbefalet ved følgende tilstande:

Forebyggelse af blokering af hjerne- eller kropskar ved dannelse af blodpropper efter unormale hjerteslag og Behandling af blodpropper i venerne i dine ben og lunger, herunder forebyggelse af, at blodpropper opstår igen i venen i dine ben og lunger

Den anbefalede dosis er 300 mg taget som en **150 mg kapsel to gange om dagen**.

Hvis du er **80 år eller ældre**, er den anbefalede dosis 220 mg taget som en **110 mg kapsel to gange dagligt**.

Hvis du tager **medicin, der indeholder verapamil**, skal du behandles med en reduceret Dabigatran etexilate Leon Farma dosis på 220 mg taget som en **110 mg kapsel to gange om dagen**, fordi din blødningsrisiko kan være øget.

Hvis du har en **potentielt højere risiko for blødning**, kan din læge beslutte at ordinere en dosis på 220 mg taget som en **110 mg kapsel to gange om dagen**.

Du kan fortsætte med at tage denne medicin, hvis din hjerterytme skal genoprettes til normal ved en procedure kaldet kardioversion eller ved en procedure kaldet kateterablation for atrieflimren. Tag Dabigatran etexilate Leon Farma, som din læge har fortalt dig.

Hvis en medicinsk enhed (stent) er blevet indsat i et blodkar for at holde det åbent i en procedure kaldet perkutan koronar intervention med stenting, kan du blive behandlet med Dabigatran etexilate Leon Farma, når din læge har besluttet, at normal kontrol af blodkoagulation er opnået. Tag Dabigatran etexilate Leon Farma, som din læge har fortalt dig.

### Behandling af blodpropper og forebyggelse af, at blodpropper opstår igen hos børn

Dabigatranetexilat Leon Farma skal tages to gange dagligt, en dosis om morgenen og en dosis om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag. Doseringsintervallet bør 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, efterhånden som behandlingen skrider frem. Fortsæt med at bruge al anden medicin, medmindre din læge beder dig om at stoppe med at bruge noget.

Tabel 1 viser den daglige enkelt- og totaldosis af Dabigatran etexilate Leon Farma i milligram (mg). Doserne afhænger af patientens vægt i kilogram (kg) og alder i år.

**Tabel 1: Doseringstabel for Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler.**

Kombinationer af vægt og alder		Enkelt dosis i mg	Samlet dosis	daglig
Vægt i kg	Alder i år			
11 til mindre end 13 kg	8 til mindre end 9 år	75	150	



13 til mindre end 16 kg	8 til mindre end 11 år	110	220
16 til mindre end 21 kg	8 til mindre end 14 år	110	220
21 til mindre end 26 kg	8 til mindre end 16 år	150	300
26 til mindre end 31 kg	8 til mindre end 18 år	150	300
31 til mindre end 41 kg	8 til mindre end 18 år	185	370
41 til mindre end 51 kg	8 til mindre end 18 år	220	440
51 til mindre end 61 kg	8 til mindre end 18 år	260	520
61 til mindre end 71 kg	8 til mindre end 18 år	300	600
71 til mindre end 81 kg	8 til mindre end 18 år	300	600
81 kg eller derover	10 til mindre end 18 år	300	600

Enkeltdoser, der kræver kombinationer af mere end én kapsel:

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

### Sådan tager du Dabigatran etexilate Leon Farma

Dabigatran etexilate Leon Farma kan tages med eller uden mad. Kapslen skal synkes hel med et glas vand for at sikre, at den kommer ned i maven. Kapslen må ikke knuses, tygges eller tømmes for piller, da det kan øge risikoen for blødning.

### Ændring af antikoagulerende behandling

Uden specifik vejledning fra din læge må du ikke ændre din antikoagulerende behandling.

### Hvis du har taget for meget Dabigatran etexilate Leon Farma

Hvis du tager for meget af denne medicin, øges risikoen for blødning. Kontakt straks din læge, hvis du har taget for mange kapsler. Der findes specifikke behandlingsmuligheder.

### Hvis du har glemt at tage Dabigatran etexilate Leon Farma

En glemt dosis kan stadig tages op til 6 timer før den næste dosis skal tages.

En glemt dosis skal udelades, hvis den resterende tid er under 6 timer før næste dosis. Du må ikke fordoble en dosis for at kompensere for en glemt dosis.

### Hvis du holder op med at tage Dabigatran etexilate Leon Farma

Tag Dabigatran etexilate Leon Farma nøjagtigt som foreskrevet. Stop ikke med at tage denne medicin uden at tale med din læge først, fordi risikoen for at udvikle en blodprop kan være højere, hvis du stopper behandlingen for tidligt. Kontakt din læge, hvis du oplever fordøjelsesbesvær efter at have taget Dabigatran etexilate Leon Farma.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin, så spørg din læge eller apoteker.

## 4. Bivirkninger

Som al anden medicin kan dette lægemiddel give bivirkninger, men det er ikke alle, der får dem. Dabigatran etexilate Leon Farma påvirker blodets koagulation, så de fleste bivirkninger er relateret til tegn som blå mærker eller blødning. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme, disse udgør de

mest alvorlige bivirkninger og kan, uanset placering, blive invaliderende, livstruende eller endda føre til døden. I nogle tilfælde er disse blødninger måske ikke åbenlyse.

Hvis du oplever en blødning, der ikke stopper af sig selv, eller hvis du oplever tegn på overdreven blødning (usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse), skal du straks kontakte din læge. Din læge kan beslutte at holde dig under nærmere observation eller ændre din medicin.

Fortæl straks din læge, hvis du oplever en alvorlig allergisk reaktion, der forårsager åndedrætsbesvær eller svimmelhed.

Mulige bivirkninger er listet nedenfor, grupperet efter hvor sandsynligt det er, at de opstår.

#### Forebyggelse af blokering af hjerne- eller kropskar som følge af blodpropper, der opstår efter unormale hjerteslag.

**Almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Blødning kan ske fra næsen, i maven eller tarmen, fra penis/vagina eller urinveje (inkl. blod i urinen, der farver urinen lyserød eller rød) eller under huden.
- Et fald i antallet af røde blodlegemer i blodet
- Mavesmerter eller ondt i maven
- Fordøjelsesbesvær
- Hyppig løs eller flydende afføring
- Føler sig syg

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Blødning
- Blødninger kan komme fra hæmoroider, fra endetarmen eller i hjernen.
- Dannelse af hæmatomer
- Opkast af blod eller blodpletet opspyt
- Et fald i antallet af blodplader i blodet
- Et fald i mængden af hæmoglobin i blodet (stoffet i de røde blodlegemer)
- Allergisk reaktion
- Pludselig forandring af huden, som påvirker dens farve og udseende
- Kløe
- Sår i maven eller tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- Betændelse i spiserøret og mavesækken
- Reflux af mavesaft i spiserøret
- Opkastning
- Vanskeligheder med at synke
- Usædvanlige laboratorieresultater for leverfunktion

**Sjælden** (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

- Blødning kan ske i et led, fra et kirurgisk snit, fra en skade, fra indstiksstedet for en indsprøjtning eller fra indstiksstedet for et kateter i en vene.
- Alvorlig allergisk reaktion, der giver åndedrætsbesvær eller svimmelhed
- Alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt eller hals
- Hududslæt, der er kendetegnet ved mørkerøde, hævede, kløende knopper forårsaget af en allergisk reaktion.
- Et fald i andelen af blodceller
- Forhøjede leverenzymmer
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, forårsaget af lever- eller blodproblemer

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- Åndedrætsbesvær eller hvæsende vejrtrækning

- Fald i antallet af eller endda mangel på hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Hårtab

I et klinisk studie var frekvensen af hjerteanfald med Dabigatran etexilate Leon Farma numerisk højere end med warfarin. Den samlede forekomst var lav.

Behandling af blodpropper i venerne i dine ben og lunger, herunder forebyggelse af, at blodpropper opstår igen i venerne i dine ben og/eller lunger.

**Almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Blødning kan ske fra næsen, i maven eller tarmen, fra endetarmen, fra penis/vagina eller urinvejene (inkl. blod i urinen, der farver urinen lyserød eller rød) eller under huden.
- Fordøjelsesbesvær

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Blødning
- Blødning kan ske i et led eller fra en skade.
- Blødning kan forekomme fra hæmoroider
- Et fald i antallet af røde blodlegemer i blodet
- Dannelse af hæmatomer
- Opkast af blod eller blodpletet opspyt
- Allergisk reaktion
- Pludselig forandring af huden, som påvirker dens farve og udseende
- Kløe
- Sår i maven eller tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- Betændelse i spiserøret og mavesækken
- Reflux af mavesaft i spiserøret
- Føler sig syg
- Opkastning
- Mavesmerter eller ondt i maven
- Hyppig løs eller flydende afføring
- Usædvanlige laboratorieresultater for leverfunktion
- Forhøjede leverenzymmer

**Sjælden** (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer):

- Blødning kan ske fra et kirurgisk snit eller fra indstiksstedet for en indsprøjtning eller fra indstiksstedet for et kateter i en vene eller fra hjernen.
- Et fald i antallet af blodplader i blodet
- Alvorlig allergisk reaktion, der giver åndedrætsbesvær eller svimmelhed
- Alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt eller hals
- Hududslæt, der er kendetegnet ved mørkerøde, hævede, kløende knopper forårsaget af en allergisk reaktion.
- Vanskeligheder med at synke

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- Åndedrætsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
- Et fald i mængden af hæmoglobin i blodet (stoffet i de røde blodlegemer)
- Et fald i andelen af blodceller
- Fald i antallet af eller endda mangel på hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, forårsaget af lever- eller blodproblemer
- Hårtab

I studieprogrammet var frekvensen af hjerteanfald med Dabigatran etexilate Leon Farma højere end med warfarin. Den samlede forekomst var lav. Der blev ikke observeret nogen ubalance i antallet af hjerteanfald hos patienter behandlet med dabigatran i forhold til patienter behandlet med placebo.

#### Behandling af blodpropper og forebyggelse af, at blodpropper opstår igen hos børn

**Almindelig** (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- Fald i antallet af røde blodlegemer i blodet
- Fald i antallet af blodplader i blodet
- Hududslæt, der er kendetegnet ved mørkerøde, hævede, kløende buler forårsaget af en allergisk reaktion.
- Pludselig forandring af huden, som påvirker dens farve og udseende.
- Dannelse af hæmatomer
- Næseblod
- Reflux af mavesaft ind i spiserøret
- Opkastning
- Følelse af sygdom
- Hyppig løs eller flydende afføring
- Fordøjelsesbesvær
- Hårtab
- Leverenzymet øget

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Fald i antallet af hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Blødningen kan komme fra maven eller tarmen, fra hjernen, fra endetarmen, fra penis/vagina eller urinveje (inkl. blod i urinen, der farver urinen lyserød eller rød), eller under huden
- fald i mængden af hæmoglobin i blodet (stoffet i de røde blodlegemer)
- Fald i andelen af blodceller
- Itching
- Hoste af blod eller blodpletet opspyt
- Mavesmerter eller ondt i maven
- Betændelse i spiserøret og mavesækken
- Allergisk reaktion
- Vanskeligheder med at synke
- Gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, forårsaget af lever- eller blodproblemer.

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- Mangel på hvide blodlegemer (som hjælper med at bekæmpe infektioner)
- Alvorlig allergisk reaktion, der giver åndedrætsbesvær eller svimmelhed
- Alvorlig allergisk reaktion, der forårsager hævelse af ansigt eller hals
- besvær med at trække vejret eller hvæsende vejrtrækning
- Blødning
- Blødning kan ske i et led eller fra en skade, fra et kirurgisk indsnit eller fra stedet for indføring af en injektion eller fra indføringsstedet for et kateter i en vene
- Blødning kan forekomme fra bunker
- Sår i maven eller tarmen (inkl. sår i spiserøret)
- Usædvanlige laboratorieresultater for leverfunktion

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, eller apotekpersonalet. 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 Dabigatran etexilate Leon Farma lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke Dabigatran etexilate Leon Farma lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Til blisterpakning: Må ikke opbevares over 30° C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet. Disse foranstaltninger vil hjælpe med at beskytte miljøet.

## 6. Pakkens indhold og andre oplysninger

### Hvad Dabigatran etexilate Leon Farma indeholder

- Det aktive stof er dabigatranetexilat. Hver hård kapsel indeholder 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).
- De øvrige ingredienser er vinsyre, hydroxypropylcellulose, talkum og hypromellose.
- Kapselskallen indeholder indigokarmin (E132), kaliumchlorid, carrageenan, titandioxid (E171) og hypromellose.

### Udseende og pakningsstørrelser

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg er kapsler (ca. 22 mm) med en lyseblå uigennemsigtig hætte og en hvid uigennemsigtig krop, fyldt med offwhite til gullige pellets.

Dabigatran etexilate Leon Farma fås i pakninger med 30, 60 eller 180 hårde kapsler i blisterpakninger af aluminium.

Dabigatran etexilate Leon Farma fås i pakninger med 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 eller 180 x 1 hårde kapsler i perforerede blisterpakninger af aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser må markedsføres.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

LABORATORIOS LICONSA S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7  
Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara  
SPANIEN

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Dabigatran etexilate Leon Farma dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**Belgien/Belgique/Belgien**

**Lietuva**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**България**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Česká republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Danmark**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Tyskland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Eesti**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ελλάδα**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Spanien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Frankrig**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Hrvatska**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Irland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Ísland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Italien**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Κύπρος**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00  
(Belgien/Belgien)

**Magyarország**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Malta**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Nederland**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Norge**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Østrig**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Polen**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Portugal**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**România**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Slovenská republika**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Suomi/Finland**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Sverige**

Medical Valley Invest AB  
Tél/Tel: +46 40 122131

**Latvija**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Det Forenede Kongerige (Nordirland)**

Laboratorios León Farma S.A  
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

**Denne indlægsseddel blev senest ændret ~~februar 2024~~**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om Dabigatran etexilate Leon Farma dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## PATIENT-ADVARSELSKORT

Dabigatran etexilate Leon Farma 75 mg hårde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 110 mg hårde kapsler

Dabigatran etexilate Leon Farma 150 mg hårde kapsler

- Dette kort skal altid være hos dig/omsorgspersonen.
- Sørg for at bruge den nyeste version

### **Kære patient/pårørende til en pædiatrisk patient,**

Din/dit barns læge har påbegyndt behandling med Dabigatran etexilate Leon Farma. For at du kan bruge Dabigatran etexilate Leon Farma sikkert, skal du læse de vigtige oplysninger i indlægssedlen.

Da dette patientkort indeholder vigtige oplysninger om din/dit barns behandling, bør kortet være sammen med dig/dit barn hele tiden for at informere sundhedspersonalet om dit/dit barns indtagelse af Dabigatran etexilate Leon Farma.

### **Dabigatran etexilate Leon Farma Information til patienter/pårørende af pædiatriske patienter**

Om din/dit barns behandling

- Dabigatran etexilate Leon Farma gør blodet tyndere. Det bruges til at behandle eksisterende blodpropper eller til at forhindre dannelsen af farlige blodpropper.
- Følg din / dit barns læges anvisninger, når du tager Dabigatran etexilate Leon Farma. Spring aldrig en dosis over eller stop indtagelsen af Dabigatran etexilate Leon Farma uden at tale med din / dit barns læge.
- Informer din/dit barns læge om al den medicin, du/dit barn tager/tager i øjeblikket.
- Informer din / dit barns læge om indtagelse af Dabigatran etexilate Leon Farma før enhver operation / invasiv procedure.
- Dabigatran etexilate Leon Farma kapsler kan tages med eller uden mad. Kapslen skal sluges hel med et glas vand. Kapslen må ikke brækkes eller tygges, og pillerne må ikke tømmes ud af kapslen.

Hvornår skal man søge læge?

- Hvis du tager Dabigatran etexilate Leon Farma, kan det øge risikoen for blødning. Tal straks med din/dit barns læge, hvis du/dit barn oplever tegn og symptomer på blødning såsom: hævelse, ubehag, usædvanlig smerte eller hovedpine, svimmelhed, bleghed, svaghed, usædvanlige blå mærker, næseblod, tandkødsblødning, usædvanlige lange blødende snitsår, unormal menstruation eller vaginal blødning, blod i urinen, som kan være lyserød eller brun, rød/sort afføring, hoste blod op, opkastning af blod eller kaffegrums-lignende materiale.
- I tilfælde af fald eller skade, især hvis hovedet rammes, skal du straks søge lægehjælp.
- Stop ikke indtagelsen af Dabigatran etexilate Leon Farma uden at tale med din/dit barns læge, hvis du/dit barn oplever halsbrand, kvalme, opkastning, ubehag i maven, oppustethed eller smerter i øvre del af maven.

### **Dabigatran etexilate Leon Farma Information til sundhedspersoner**

- Dabigatran etexilate Leon Farma er en oral antikoagulant (direkte trombinhæmmer).
- Dabigatran etexilate Leon Farma skal muligvis stoppes forud for kirurgiske eller andre invasive procedurer.
- I tilfælde af større blødninger skal Dabigatran etexilate Leon Farma stoppes med det samme.
- Der findes et specifikt reverseringsmiddel (idarucizumab) til voksne patienter. Effekt og sikkerhed af det specifikke reverseringsmiddel idarucizumab er ikke blevet fastslået hos pædiatriske patienter.
- Se produktresuméet for Dabigatran etexilate Leon Farma og idarucizumab for detaljer og flere råd til at modvirke den antikoagulerende virkning af Dabigatran etexilate Leon Farma.



- Dabigatran etexilate Leon Farma udskilles hovedsageligt via nyrerne; tilstrækkelig diurese skal opretholdes. Dabigatran etexilate Leon Farma kan dialyseres.

**Udfyld venligst dette afsnit eller bed din/dit barns læge om at gøre det.**

**Patientinformation**

\_\_\_\_\_  
Patientens navn

\_\_\_\_\_  
Fødselsdato

\_\_\_\_\_  
Indikation for antikoagulation

\_\_\_\_\_  
Dosis af Dabigatran etexilate Leon Farma